COMITÉ PARA LA VEEDURÍA CIUDADANA EN SALUD

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SIN BARRERAS

Junio de 2014

Las organizaciones que avalan el presente informe [Comité para la Veeduría Ciudadana en Salud (CVCs): la Conferencia Episcopal de Colombia, Misión Salud, la Federación Médica de Colombia, la Fundación IFARMA, el Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia (CIMUN) y el Observatorio del Medicamento de la Federación Médica de Colombia (OBSERVAMED)] no recibieron ningún apoyo económico que comprometa su independencia ni la independencia del estudio.

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SIN BARRERAS

Informe final

Junio de 2014

Luis Guillermo Restrepo Vélez y Julio Delgado Boada

Investigadores Principales

Andrea Carolina Reyes Rojas

Investigadora

Germán Holguín Zamorano

Coordinador

El presente documento tiene como propósito aportar a los tomadores de decisiones en particular y a la ciudadanía en general, con base en la información actual disponible y en los procesos que se han llevado hasta este momento desde los contextos científico, político, económico y social, elementos claves para facilitar el análisis del proyecto de reglamentación de la autorización de medicamentos de origen biológico para uso humano en Colombia y despejar las dudas que puedan existir en cuanto a la idoneidad y pertinencia de una regulación que asegure al mismo tiempo calidad, competencia y acceso a los medicamentos biológicos y biotecnológicos, para beneficio de los pacientes y de la salud pública. Este enfoque está en consonancia con las estrategias y recomendaciones consignadas en la Política Farmacéutica Nacional adoptada en el documento CONPES Social 155, que señalan la necesidad de desarrollar y gestionar una agenda internacional de diplomacia en salud y acceso a los medicamentos

CONTENIDO

RESUMEN EJECUTIVO 15
INTRODUCCIÓN 19
SECCION I. Las reglas de juego de los medicamentos biológicos 25
a) Regulación sanitaria de los medicamentos 25
b) Regulación de Propiedad intelectual 30
c) Relación entre las normas sanitarias y de propiedad intelectual en medicamentos 33
SECCION II. Siete verdades acerca de los medicamentos biotecnológicos 39
a) Los biotecnológicos son medicamentos biológicos 39
b) Los medicamentos biológicos, incluidos los biotecnológicos, son caracterizables 41
c) La seguridad y la eficacia son dimensiones de la calidad de los biológicos.. 46
d) "El proceso es el producto" para cualquier medicamento 47
e) La sustituibilidad es una cuestión técnica y política 48
f) Hay un conflicto de intereses en la formulación de estándares internacionales para los biológicos 52
g) El precio de los medicamentos biológicos sí importa 58
SECCION III. Medicamentos biogenéricos: una realidad 63
CONCLUSIONES Y RECOMEDACIONES 71
Bibliografía 77

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.Representación esquemática de un medicamento pionero y los medicamentos genéricos..... 27
Figura 2. Capítulos generales de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) – Traducción propia..... 29
Figura 3: Disponibilidad de medicamentos vs propiedad intelectual. 34
Figura 4. Línea de tiempo de los aspectos sanitarios y de propiedad intelectual de un medicamento. 36
Figura 5. Los medicamentos biotecnológicos son biológicos. 40
Figura 6. Conjunto de análisis físico – químico y estructural 43
Figura 7: Relación entre estándares horizontales (capítulos generales) y verticales (monografía) para el ejemplo de anticuerpos monoclonales. 45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fechas de vencimiento de patentes principales de biológicos con ventas ampliamente exitosas. 59
Tabla 2. Porcentaje de productos pioneros con patentes expirando después del vencimiento de la protección de datos 61
Tabla 3: Los diez medicamentos hospitalarios más vendidos en Colombia 65
Tabla 4: Productos o clases de medicamentos recombinantes de alto impacto, con sus ventas mundiales en billones de dólares y productos biogenéricos en desarrollo 66
Tabla 6: Promedio de la relación costo/precio para 8 medicamentos biotecnológicos 67
Tabla 5: Compañías con los portafolios más grandes en biogenéricos 68

RESUMEN EJECUTIVO

El Gobierno de Colombia viene estudiando desde hace ya varios años, una reglamentación para el registro de los medicamentos biológicos. Si bien se han surtido una gran cantidad de consultas y se ha presentado un borrador a los países miembros de la Organización Mundial del Comercio (OMC) para asegurar que no constituya un obstáculo técnico al comercio, el proyecto de decreto ha sido objeto de una fuerte controversia. El presente documento tiene como propósito aportar a los tomadores de decisiones en particular y a la ciudadanía en general, con base en la información actual disponible y en los procesos que se han llevado hasta este momento desde los contextos científico, político, económico y social, elementos claves para facilitar el análisis del proyecto de reglamentación de la autorización de medicamentos de origen biológico para uso humano en Colombia y despejar las dudas que puedan existir en cuanto a la idoneidad y pertinencia de una regulación que asegure al mismo tiempo calidad, competencia y acceso a los medicamentos biológicos y biotecnológicos, para beneficio de los pacientes y de la salud pública.

Los medicamentos biotecnológicos constituyen el segmento del mercado farmacéutico que más crece en Colombia y en el mundo. Se trata de productos novedosos caracterizados por un altísimo precio que se soporta mediante un marketing intenso (que exagera sus beneficios y minimiza sus riesgos) y una serie de esfuerzos por obtener exclusividad en el mercado o reducciones importantes en las posibilidades de competencia.

En la actualidad, la mayoría de los medicamentos de alto costo son biotecnológicos. El incremento exponencial en el gasto en salud asociado a sus altos precios representa un factor de primer orden en la crisis de los sistemas de salud, caracterizada por la dificultad de proporcionar a las personas los servicios y productos que satisfagan sus necesidades.

Alrededor de la reglamentación del registro para estos productos se ha generado un debate nacional de alcance global, cuyo punto central es si se debe o no fomentar la competencia en el mercado de estos medicamentos. En términos generales, los participantes en el debate tienen un punto común, cual es que ante todo debe velarse por la calidad de los productos y la salud de los pacientes. No

obstante, se han hecho evidentes dos posiciones antagónicas. De un lado, quienes defienden un modelo restrictivo de la competencia mediante el establecimiento de barreras técnicas, como la exigencia indiscriminada de estudios clínicos; esta desconoce modelos alternativos menos costosos y más eficientes, lo que, sumado a los mecanismos de protección de la propiedad intelectual, bloquea la competencia y mantiene los precios innecesariamente altos; para ellos lo importante es obtener ingresos y beneficios lo más elevados posible. De otro lado, quienes abogan por fomentar la competencia a través de la eliminación de barreras técnicas no justificadas, lo que se traduce en menores precios, ahorros en el gasto en salud y mejores niveles de acceso.

El proyecto de Decreto del Ministerio de Salud y Protección Social es coincidente con esta última posición y está en consonancia con las estrategias y recomendaciones consignadas en la Política Farmacéutica Nacional adoptada en el documento CONPES Social 155, así como con las conclusiones de la 67ª Asamblea Mundial de la Salud (AMS), donde la delegación colombiana contribuyó de manera decisiva al debate sobre las barreras de acceso a biotecnológicos en el ámbito global, en la que fueron adoptadas dos Resoluciones que ordenaron a la OMS revisar la Guía para la regulación de estos productos a la luz de las evidencias científicas y técnicas en la materia. Así mismo, se puso freno a iniciativas que buscaban aplicar de manera obligatoria estándares definidos en instancias de armonización no representativas.

El argumento fundamental con el que se ha presionado hacia una regulación del registro anticompetitiva, es que no es posible obtener genéricos de estos productos por su complejidad, su gran tamaño y la dificultad de reproducir de manera idéntica el proceso de producción. En consecuencia, se requerirían estudios clínicos para asegurar la eficacia y seguridad de genéricos de estos productos. Una "disminución" de estos estándares para el registro se traduciría en deficiencias en la calidad de los productos con serios riesgos para la salud de los pacientes.

Si bien es cierto que los medicamentos biotecnológicos hacen uso de nuevos conocimientos y tecnologías de diversas áreas, siguen siendo medicamentos. Su matriz son los seres vivos, a partir de los cuales se producen, extraen, purifican y usan sustancias activas, es decir, que son biológicos.

Los progresos científico técnicos y el avanzado estado del arte de los procedimientos analíticos, hacen de estos lo fundamental en la caracterización de los medicamentos biológicos. En otras palabras, el argumento de la complejidad de

los medicamentos biotecnológicos como impedimento para su caracterización, es falso, en la medida que la ciencia y la técnica han estado desarrollando procesos analíticos altamente específicos que han resuelto la complejidad de estos medicamentos.

Por tanto, la posibilidad de usar una vía abreviada para el registro de los medicamentos cuya caracterización mediante métodos analíticas ya sea posible, como es el caso de algunos anticuerpos monoclonales, es válida, al igual que su abordaje como genéricos.

Un medicamento de calidad es aquel que cumple con especificaciones que contribuyen de manera significativa a que no se obtengan resultados negativos de la medicación, y por el contrario, se logren los objetivos terapéuticos definidos. La desconexión entre los requisitos de calidad y las expectativas y necesidades de las personas en relación con los medicamentos es una cuestión de filigrana, pero constituye el núcleo del discurso que permite la adopción en la terapéutica de medicamentos que aunque son de buena calidad, son inseguros e ineficaces, lo cual contradice abiertamente la base racional para los sistemas de gestión de calidad.

Todos los actores, y especialmente el Estado, han de velar porque los requisitos de calidad que se establezcan la garanticen y a la vez no obstaculicen el acceso.

La idea de que el proceso es el producto es una consideración válida no sólo para la producción de un biotecnológico sino de cualquier medicamento, incluso los de síntesis química. Nunca podremos encontrar que dos procesos de producción sean idénticos. Lo que logra garantizar la calidad del producto final son las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y la validación de cada etapa del proceso productivo.

La denominación de medicamentos "biosimilares" que se ha pretendido forzar es análoga al concepto de medicamentos "bioequivalentes". La estrategia subyacente para segmentar el mercado discriminando entre pioneros, genéricos o "biosimilares", y "copias" o "similares" debe ser tratada con suma atención, dado que su adopción entraña obstáculos técnicos al comercio, al introducir requerimientos discriminatorios a favor de las industrias de países industrializados, cuando en realidad la salud de las personas podría protegerse de manera igualmente efectiva aplicando procedimientos más sencillos y, por ende, más justos y equitativos.

La idea de asegurar resultados en salud en el tratamiento con medicamentos biológicos o de cualquier otro tipo mediante la intercambiabilidad, con un enfoque centrado en los productos, en el que se pretende asegurar que todos los que contienen un mismo ingrediente farmacéutico activo en el mercado son exactamente iguales, es un abordaje posible pero limitado, concebido para bloquear la competencia y segmentar los mercados. Otros abordajes más integrales, centrados en el paciente, con un concepto de sustituibilidad más amplio y que consideran elementos como la variabilidad interindividual y las condiciones específicas de cada tratamiento, han sido usados con éxito en todo el mundo y deben ser parte de las políticas orientadas a evitar los obstáculos técnicos al comercio. La exigencia de pruebas clínicas innecesarias encarece el producto, desacelera la entrada de la competencia y reduce la posibilidad de obtener resultados en salud favorables.

La alta injerencia de la industria farmacéutica multinacional en la elaboración de los estándares técnicos, en la fijación de las agendas comerciales, en la negociación, seguimiento e interpretación de los acuerdos por fuera de los escenarios multilaterales, así como la clara intención de vincular el tema de obstáculos técnicos al comercio con el de propiedad intelectual, evidente en el informe del gremio de la industria farmacéutica estadounidense (PhRMA) en el marco del artículo especial 301, constituye un conflicto de intereses que pone en peligro la capacidad de los Estados en general y de Colombia en particular para respetar, proteger, y cumplir el derecho fundamental a la salud de las personas.

Considerando el impacto de los medicamentos biológicos, incluidos los biotecnológicos, en la sostenibilidad de los sistemas de salud y en la posibilidad económica que tienen los pacientes de acceder a ellos, el país debiera avanzar hacia promover tanto una regulación de medicamentos biológicos que asegure la calidad necesaria y la competencia posible, así como el fortalecimiento de la industria farmacéutica nacional y de la política de ciencia tecnología e innovación, orientadas hacia medicamentos estratégicos de acuerdo con la Política Farmacéutica Nacional 2012.

Urge, entonces, que el Gobierno colombiano tome todas las medidas necesarias para facilitar el acceso a estos medicamentos a toda la población que llegue a requerirlos, la principal de las cuales es el estímulo a la competencia, a fin de bajar los precios de venta y el gasto en salud. El establecimiento de una reglamentación que combine calidad y competencia mediante el reconocimiento de aprobar los biotecnológicos competidores a través de una vía abreviada, es una pieza clave de este reto sanitario.

INTRODUCCIÓN

Durante la última década el mercado de medicamentos a nivel mundial ha sufrido una profunda transformación, debido especialmente al crecimiento acelerado de los medicamentos de origen biológico. En efecto, mientras en el 2007 el mercado global de estos productos rondaba los 100 billones de dólares, en el 2012 superó los 170 billones, cifra equivalente al 18% del mercado farmacéutico global, y se estima que en el 2020 ascenderá a 250 billones (Rickwood & Di Biase, 2013).

De esta manera, aunque los medicamentos biológicos sólo constituyen en la actualidad alrededor del 15% del arsenal terapéutico disponible (entre otras razones por su reciente auge, su alto costo y su reducido número de oferentes), su número aumenta a una velocidad mucho mayor que la de los medicamentos de síntesis química, al punto que se calcula que en el 2015 más de la mitad de los nuevos medicamentos tendrán origen biológico (Biocat, 2009). En Estados Unidos, por ejemplo, mientras que en el 2008 de 24 nuevos medicamentos aprobados por la FDA, 16 fueron de síntesis química y 8 biológicos, en el 2013 de 42 aprobados, 17 fueron de síntesis química y 25 biológicos, o sea que la proporción de nuevos biológicos aprobados subió del 33 al 60% (Miller, 2014).

Mientras en el 2008 sólo 2 de los 10 medicamentos más vendidos a nivel mundial (*"top ten")* eran biológicos, en 2010 fueron 4, en 2012 la cifra subió a 5 y para el 2016 se estima que serán 7, o sea el 70% (Miller, 2014).

Como bien sentenció Fedesarrollo en un estudio sobre la pertinencia de incentivar la competencia en el mercado de los medicamentos biológicos en Colombia, "si el pasado fue signado por los fármaco-químicos, el presente y futuro es de los biológicos" (Zapata, Steiner, Bernal, & Castillo, 2012).

En lo que respecta a los biológicos competidores (en adelante biogenéricos), mientras en el 2007 el mercado mundial de estos productos era de sólo medio billón de dólares, en 2012 registró 2,4 billones y, según estimados de IMS Health, en 2020 ascenderá a entre 10 y 25 billones, dependiendo del número de productos que ingresen al mercado, especialmente en Estados Unidos, donde se consume la mitad de los biológicos que se producen en el mundo (Rickwood & Di Biase, 2013).

Este salto formidable de los biogenéricos se explica principalmente por dos razones: la primera, el vencimiento de las patentes de los primeros biológicos pioneros, que está abriendo puertas a la competencia. La segunda, la crisis financiera por la que atraviesan los países, especialmente las grandes potencias, que ha obligado a los Estados a buscar instrumentos que impliquen reducciones en los gastos en salud significativas y sostenibles, como es el caso de los

biogenéricos, los cuales normalmente son más costo-efectivos que los productos pioneros.

El fenómeno de los medicamentos biológicos, y esto incluye a los biogenéricos, se explica en parte por los avances sanitarios que pueden traer en materia de diagnóstico, prevención de enfermedades (vacunas) y tratamientos. Puesto que existen productos biológicos cuya eficacia se considera dudosa comparada con la de los medicamentos tradicionales (de síntesis química), su aporte a la terapéutica mundial en comparación con otras tecnologías disponibles es, y debe ser, objeto de continua evaluación.

Estos medicamentos, específicamente los biotecnológicos pioneros y a pesar de su relativamente reciente incursión en la terapéutica, se han convertido en un problema muy delicado para los sistemas de salud en el escenario global, debido a sus precios exorbitantes, que por lo regular hoy se sitúan entre 50.000 y 250.000 dólares por paciente y por año (Federal Trade Commission, 2013). En la actualidad, la mayoría de los medicamentos de alto costo son biotecnológicos. El incremento exponencial en el gasto en salud asociado a estos precios representa un factor de primer orden en la crisis de los sistemas de salud, caracterizada por la dificultad de proporcionar a las personas los servicios y productos que satisfagan sus necesidades (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia - Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud, 2014) (Sanchez Serrano, 2011).

De esta manera, los altos márgenes de beneficios que generan estos precios, que en algunos casos se acercan al 99% (Schellekens, 2012), hacen de los biotecnológicos un negocio billonario, el más apetecido por la gran industria farmacéutica internacional, pero infortunadamente convierten a estos productos en avances científicos a los que los sistemas nacionales de salud no pueden llegar sin poner en riesgo su sostenibilidad financiera.

Esta condición de los medicamentos biotecnológicos como abundantes fuentes de ingreso para la industria farmacéutica ha llevado a que a nivel mundial se haya orquestado una campaña, que se repite sistemáticamente en diferentes países con los mismos argumentos, para posicionar en los círculos científicos, técnicos, académicos y especialmente en los medios, la idea de que la regulación existente para los medicamentos de síntesis química no puede aplicarse a los biotecnológicos por su tamaño y complejidad, lo que resulta una tergiversación de la verdad.

Dados los evidentes elementos que rodean la presencia de los biotecnológicos en el mercado, y gracias a los avances en las técnicas de caracterización de estos medicamentos, los gobiernos pueden y deben utilizar el escenario generado por esta campaña pro-monopolio hacia un desenlace en el que se favorezca el acceso a estas tecnologías sanitarias.

Esta perspectiva ha llevado a algunos países a plantearse la necesidad de reglamentar la aprobación de los medicamentos biotecnológicos de manera tal que de un lado asegure su calidad y la seguridad de los pacientes, atributos esenciales de todo medicamento, y del otro, estimule la competencia, no sólo para mitigar el impacto actual de los biotecnológicos sobre el gasto farmacéutico y el gasto en salud, sino para controlar los efectos sanitarios que a largo plazo generaría la falta de acceso a los avances científicos implícitos en este tipo de productos. Ningún sacrificio en calidad es aceptable, como tampoco son aceptables regulaciones pro-monopólicas con argumentos técnicos débiles.

En este contexto, y en cumplimiento del mandato contenido en el Parágrafo Transitorio del artículo 89 de la Ley 1438 de 2011, según el cual el Gobierno Nacional deberá expedir la reglamentación para la aprobación de los productos biológicos y biotecnológicos en un plazo determinado (Ley 1438, 2011), en los últimos años el Ministerio de Salud y Protección Social ha propuesto al país cuatro versiones sucesivas de reglamentación, todas las cuales fueron sometidas a consulta a los actores interesados en el tema a nivel nacional (pacientes, sociedad civil, industria farmacéutica, médicos y personal de salud, entre otros) y la última, además, a los miembros de la Organización Mundial del Comercio (OMC) a través del mecanismo de notificación de obstáculos técnicos al comercio (Ministerio de Salud y Protección Social, 2014). Es claro que todo este proceso ha sido en desarrollo del deber del Estado de respetar, proteger y hacer cumplir el derecho a la salud, que implica que los medicamentos sean de calidad y aceptables y estén disponibles y accesibles. En el contexto del proyecto de decreto referido, esto se traduce en garantizar al mismo tiempo calidad y competencia.

Alrededor de las versiones propuestas se ha generado un debate nacional de alcance global, cuyo punto central es si se debe o no fomentar la competencia en el mercado colombiano de estos medicamentos. En términos generales, los participantes en el debate tienen un punto común, cual es que ante todo debe velarse por la calidad de los productos y la salud de los pacientes. No obstante, se han hecho evidentes dos posiciones antagónicas. De un lado, quienes defienden un modelo restrictivo de la competencia mediante el establecimiento de barreras técnicas, como la exigencia indiscriminada de estudios clínicos; esta desconoce modelos alternativos menos costosos y más eficientes, lo que, sumado a los mecanismos de protección de la propiedad intelectual, bloquea la competencia y mantiene los precios innecesariamente altos; para quienes defienden esta posición lo importante es obtener ingresos y beneficios lo más elevados posible. De otro

lado, quienes abogan por fomentar la competencia a través de la eliminación de barreras técnicas no justificadas, como la explicada, lo que se traduce en menores precios, ahorros en el gasto en salud y mejores niveles de acceso.

El proyecto de Decreto del Ministerio de Salud y Protección Social es coincidente con esta última posición y está en consonancia con las estrategias y recomendaciones consignadas en la Política Farmacéutica Nacional (PFN 2012) adoptada en el documento CONPES Social 155, que señalan la necesidad de desarrollar y gestionar una agenda internacional de diplomacia en salud y acceso a los medicamentos. (Consejo Nacional de Política Económica y Social, 2012).

Aparte de lo anterior, el proyecto de decreto representa un punto de quiebre en materia de normatividad sanitaria, porque durante su proceso de maduración el país ha dado pasos importantes hacia el logro de una institucionalidad eficaz, eficiente y coherente, capaz de gestionar los intereses y posiciones del sector salud en los escenarios internacionales donde se discuten asuntos farmacéuticos de enorme trascendencia para la preservación del derecho fundamental a la salud y de la viabilidad de los sistemas de seguridad social, tanto en el país como en el mundo entero.

Evidencia de ello son las discusiones en el marco de la 67ª Asamblea Mundial de la Salud (AMS), celebrada en Ginebra entre el 19 y el 24 de mayo de 2014, donde la delegación colombiana contribuyó de manera decisiva al debate sobre las barreras de acceso a biotecnológicos en el ámbito global, con los mismos argumentos utilizados en defensa de la propuesta de regulación de medicamentos biológicos en Colombia. Como resultado final, la AMS adoptó dos Resoluciones en las que, en lugar de validar las directrices que se habían expedido en 2009 para la evaluación de productos biogenéricos, ordenó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisarlas para hacerlas menos restrictivas, a la luz de las evidencias científicas y técnicas en la materia. Además, instan a los Estados Miembros a velar porque sus autoridades regulatorias no pierdan espacio político y autonomía a la luz de iniciativas que buscan aplicar de manera obligatoria estándares definidos en instancias de armonización no representativas, lo que se complementa con un reconocimiento de la autonomía de los países para tener presentes las pertinentes directrices de la OMS que pueden adaptarse al contexto y capacidades nacionales y para definir el sistema de reglamentación de estos productos.

El presente documento tiene como propósito aportar a los tomadores de decisiones en particular y a la ciudadanía en general, con base en la información actual disponible y en los procesos que se han llevado hasta este momento desde

los contextos científico, político, económico y social, elementos claves para facilitar el análisis del proyecto de reglamentación del Gobierno Nacional y despejar las dudas que puedan existir en cuanto a la idoneidad y pertinencia de una regulación que asegure al mismo tiempo calidad, competencia y acceso a los medicamentos biológicos y biotecnológicos, para beneficio de los pacientes y de la salud pública.

SECCION I. Las reglas de juego de los medicamentos biológicos

a) Regulación sanitaria de los medicamentos

Para comprender las discusiones en torno al proyecto de regulación del registro de medicamentos biológicos propuesto por el Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia, es necesario entender de manera muy general lo que es un medicamento y los pasos necesarios para su comercialización.

En toda la historia de la humanidad, los medicamentos han sido herramientas utilizadas para proteger o recuperar la salud, cuya naturaleza depende de las diferentes concepciones sobre lo que es salud y enfermedad, de las tecnologías disponibles y del modelo económico existente.

La "civilización occidental" ha experimentado tres grandes revoluciones en relación con los medicamentos: La primera propuso la utilización de plantas y otras sustancias en formas muy cercanas a como se presentan en la naturaleza, la segunda llegó con la industrialización de la producción de los medicamentos y la tercera está tocando las bases mismas de la vida, ya que se basa en modificaciones de la información genética de los seres vivos para obtener nuevos medicamentos (Esteva de Sagrera, 2005).

En la actualidad, el concepto de medicamento ("drug product" en inglés) se refiere a un producto que contiene al menos una sustancia medicinal ("drug substance" en inglés) con actividad biológica, es decir, que pueda ser usada para intervenir en los procesos de organismos vivos. Esta sustancia se conoce como ingrediente farmacéutico activo (IFA), o también, en el caso de los medicamentos de síntesis química, como principio activo (PA).

Uno o varios IFAs pueden ser sometidos a un proceso de diseño y formulación para obtener una forma farmacéutica (tableta, jarabe, inyección, etc.), con una forma, tamaño, volumen, estabilidad, aceptabilidad y facilidad de administración que permitan su utilización en un individuo. En la mayoría de las ocasiones, se deben usar sustancias que no presentan actividad biológica significativa, denominadas excipientes, para incorporar uno o más principios activos a un producto, que es lo que se conoce como "medicamento".

Los IFAs pueden ser de diferentes clases. Por ejemplo, una vacuna puede contener virus atenuados o muertos, que son una mezcla de sustancias, o un derivado plasmático puede contener componentes de la sangre. También puede tratarse de una Entidad Química, es decir, de una materia capaz de ser identificada como una entidad aislada y distinguible.

La OMS, dentro de su mandato para desarrollar, establecer y promover estándares internacionales con respecto a productos biológicos, farmacéuticos y similares, trabaja con grupos de expertos y comités nacionales de nomenclatura para seleccionar un nombre único y distintivo para cada IFA, llamado Denominación Común Internacional (DCI).

Generalmente el medicamento que llega al mercado con un IFA que nunca se había comercializado se ha llamado "innovador", aunque un término más apropiado para el caso en castellano es precursor o "pionero", que seguirá usándose en este documento. Cuando un IFA tiene una larga trayectoria puede ser imposible identificar el medicamento pionero.

Un fabricante puede ser la única fuente de un medicamento o enfrentar una competencia insignificante, caso en el cual se presenta un monopolio en el mercado. Cuando existen diferentes oferentes de medicamentos que contienen un mismo IFA, se dice que el medicamento es multifuente.

A los medicamentos que ingresan al mercado después del pionero se les denomina genéricos y reúnen en sí tres cualidades que, junto con la calidad, los convierten en alternativas más asequibles. En términos generales, estas cualidades son, en el plano económico, menor precio de venta, en el plano legal, libres de protección de patente, y en el plano terapéutico, sustituibilidad. Más adelante se abordarán cada una de ellas con un enfoque en los medicamentos biológicos y biotecnológicos. Siendo coherentes, y entendiendo que existe una multiplicidad de términos con diferentes implicaciones para referirse a ellos[1], en este documento se hará referencia a estos medicamentos como biogenéricos, como se dijo atrás.

Cuando el medicamento es multifuente, el mismo IFA se encuentra en productos de diferentes fabricantes, cada uno de los cuales ha realizado su propio proceso de diseño y formulación.

Para la comercialización de los medicamentos, los fabricantes están obligados a declarar el IFA en DCI para identificar inequívocamente el contenido y evitar

[1] Biocompetidor, productos de entrada subsiguiente, biosimilar, etc.

confusiones que pongan en entredicho la seguridad de los pacientes. Aun así, les está permitido usar un nombre comercial o marca para identificar y diferenciar su producto, a condición de que este no se derive de la DCI, ni haga uso de sus raíces.

En Colombia es obligatoria la prescripción de medicamentos usando la DCI, como estrategia para promover el uso adecuado de los medicamentos y la competencia.

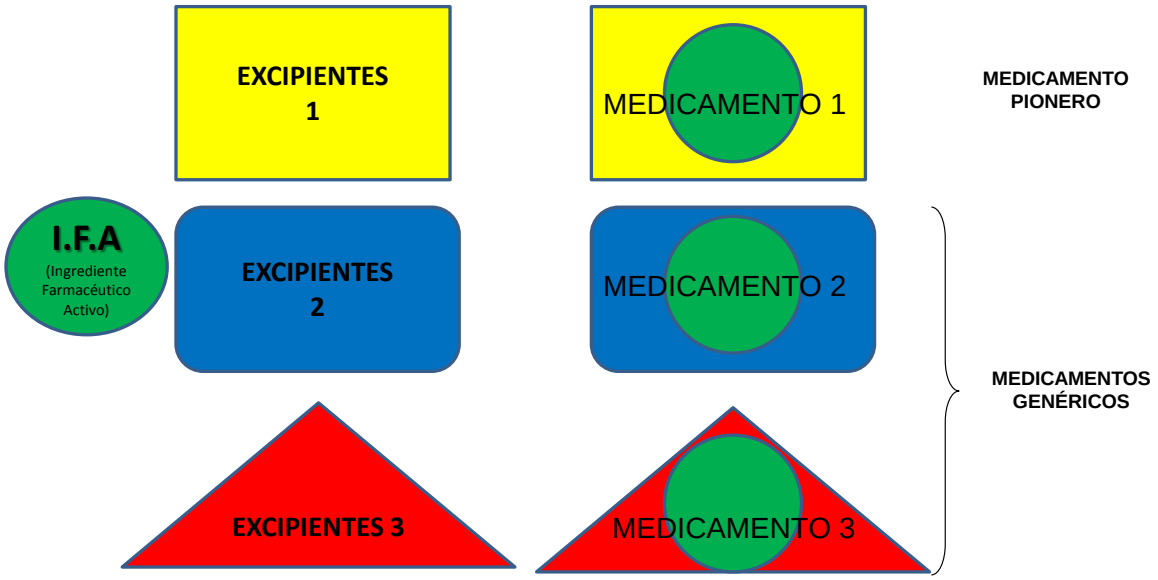


Figura 1.Representación esquemática de un medicamento pionero y los medicamentos genéricos

Fuente: Restrepo, LG, 2014 Adaptado de conferencia Comisión Séptima del senado. (Restrepo Vélez, 2009)

Debido a la capacidad de afectar los procesos normales de los organismos vivos de manera muy significativa, en relación directa con la concentración de los IFAs, los medicamentos, que se emplean por sus efectos benéficos, también presentan riesgos de consumo, porque pueden generar efectos indeseados o pueden llegar a causar daños en quien los consume o en su descendencia. Por estas razones, prácticamente todos los países tienen agencias especializadas en la evaluación de la relación beneficio/riesgo, con miras a la expedición de la autorización de comercialización o registro sanitario de los medicamentos, y en la inspección, vigilancia y control del cumplimiento de los requisitos que se le imponen a los productores por razones de salud pública. Estas son las Agencias Reguladoras Nacionales (ARN)

Los requerimientos para la aprobación de medicamentos que contienen IFAs que llegan por primera vez al mercado, así como las entidades que participan en la evaluación y la forma como ésta se conduce, varían de un país a otro pero tienen

una estructura general común. Inicialmente se completan los denominados estudios preclínicos, es decir, los que se realizan en el laboratorio y en animales con el fin de explorar la eficacia y seguridad del IFA. Luego se efectúan cuatro fases de estudios en humanos (pruebas clínicas), en los cuales se confirman la seguridad y la eficacia del medicamento, y se optimizan las dosis para las personas. Finalmente, si durante el proceso realizado de acuerdo con los requerimientos establecidos por la ARN de cada país se demuestra que el medicamento es seguro y efectivo para una indicación dada, y que el beneficio es mayor que el riesgo de utilización, se concede el registro o permiso de comercialización.

En principio, las especificaciones de calidad de los medicamentos son desarrolladas por los fabricantes y aprobadas por las ARN.

Alrededor del 20% de los medicamentos existentes deben someterse a colecciones jurídicamente vinculantes de las normas y especificaciones de calidad en un país o región, elaboradas o adoptadas por autoridades nacionales o regionales, denominadas Farmacopeas.

Una especificación de calidad se compone de un conjunto de ensayos apropiados para confirmar la identidad y la pureza del producto, determinar la concentración, o cantidad del ingrediente farmacéutico activo y, cuando sea necesario, sus características de rendimiento o potencia. También indica las sustancias de referencia, es decir, muestras físicas altamente caracterizadas que se utilizan en las pruebas para ayudar a asegurar la calidad. Los textos contenidos en las farmacopeas, denominados monografías, incluyen especificaciones para ingredientes farmacéuticos activos, excipientes, productos intermedios y productos farmacéuticos terminados. Las farmacopeas también pueden contener requisitos generales en temas importantes relacionados con la calidad de los medicamentos, como los métodos de análisis, la pureza microbiológica, las pruebas de disolución, estabilidad, etc. (World Health Organization, 2012). Ver figura 2

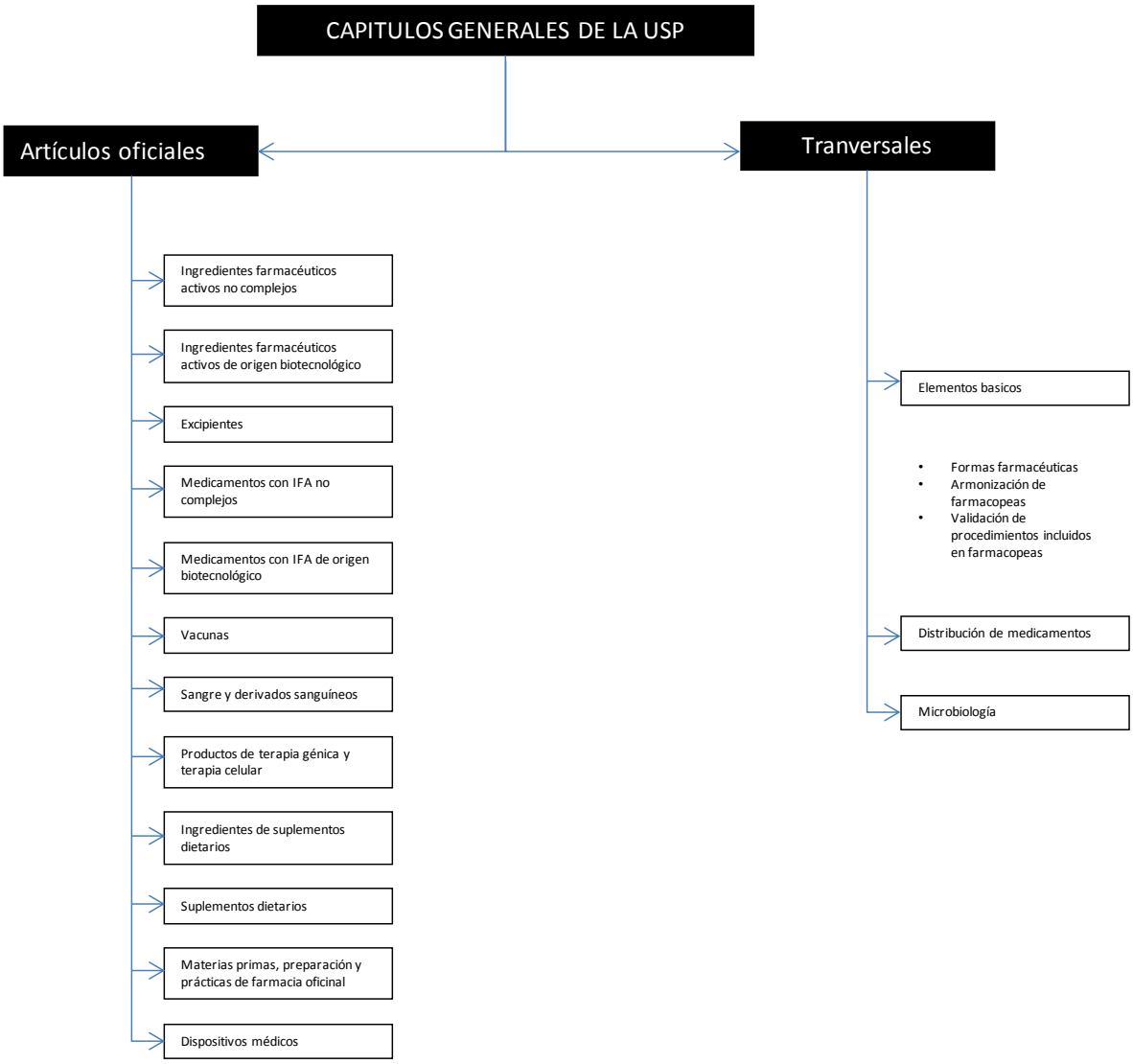


Figura 2. Capítulos generales de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) – Traducción propia.

Además del cumplimiento de las especificaciones técnicas de los productos, los fabricantes deben garantizar que los procesos de manufactura aseguren que los medicamentos son elaborados y controlados con normas de calidad apropiadas para la indicación a la que están destinados. Las normas relacionadas con estos aspectos son conocidas internacionalmente como Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y son de obligatorio cumplimiento. En ellas se definen las medidas generales en los procesos de producción y control de calidad para garantizar la obtención de un producto homogéneo lote a lote, con posibilidades mínimas de errores o contaminación mediante procedimientos claramente definidos, validados, revisados y documentados, realizados por personal y en instalaciones idóneas, con materiales adecuados, para la producción de medicamentos de diferentes clases.

Estas normas también cubren aspectos jurídicos relacionados con la fabricación, distribución, contratos, y respuestas de quejas y reclamos (World Health Organization, 2014).

En conclusión, en materia de medicamentos, incluidos los biológicos y biotecnológicos, se sabe tanto del pionero como de los medicamentos genéricos, porque, una vez aprobados por la autoridad sanitaria, todos comparten la misma información, y tanto aquel como estos se fabrican bajo las mismas normas, guías y estándares de calidad, y son sometidos a los mismos procesos de control establecidos para garantizar su seguridad y eficacia.

b) Regulación de Propiedad intelectual

La propiedad intelectual constituye un modelo de reconocimientos y estímulos que pretende lograr un equilibrio entre el interés comercial de los pioneros y los derechos fundamentales de la sociedad, así como fomentar un clima propicio a la creatividad y la innovación al otorgar determinados privilegios relacionados con las creaciones de la mente: las invenciones, las obras literarias y artísticas, los símbolos, los nombres, las imágenes y los dibujos y modelos utilizados en el comercio. La búsqueda de alternativas al modelo actual es un proceso activo a nivel mundial, a raíz de las evidentes falencias que éste tiene para proveer información, investigación, desarrollo e innovación al alcance de las personas que más las requieren.

Con miras a ilustrar el panorama en el que se da el proceso de expedición del decreto de regulación de medicamentos biológicos y biotecnológicos, a continuación se describe en forma general el modelo de protección de la propiedad intelectual vigente.

El derecho de propiedad intelectual es un derecho nacional, por lo que cada Estado es el único responsable de las patentes que decide otorgar o no otorgar en su territorio. En este sentido, el monopolio que estos mecanismos conceden sólo puede existir en aquellos países que reconozcan este derecho (Velásquez, Globalización y acceso a los medicamentos: perspectivas sobre el acuerdo ADPIC/OMC, 2000). La incorporación de las disciplinas de propiedad intelectual en la agenda comercial mundial, y por ende local, tiene sus orígenes en la creación de escenarios de cooperación económica internacional, donde negociaban entre sí países que no reconocían estos derechos y países que sí. A este proceso llegaron las quejas de pérdidas comerciales expresadas por la industria farmacéutica de

algunos países desarrollados, debidas a la débil protección de los derechos de propiedad intelectual en la mayoría de los países de reciente industrialización (Velásquez, Globalización y acceso a los medicamentos: perspectivas sobre el acuerdo ADPIC/OMC, 2000).

Fue así como durante el proceso de formación de la OMC, que culminó con la firma del acuerdo de Marrakech en 1994, los países industrializados, incluyeron en la negociación un estatuto sobre Aspectos de Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) (OMC, 1994), a cambio de concesiones en otras esferas de la negociación a los países en vías de desarrollo.

La protección a la propiedad intelectual se divide en dos categorías: la propiedad industrial, que incluye las invenciones, patentes, marcas, datos de prueba, dibujos y modelos industriales e indicaciones geográficas de origen, y el derecho de autor, que abarca los derechos de los artistas intérpretes o ejecutantes sobre sus creaciones, interpretaciones o ejecuciones de las obras literarias y artísticas.

En lo que respecta al sector farmacéutico, todos los países firmantes del acuerdo, y aquellos que ingresan a la OMC están obligados a cumplir unos estándares mínimos de protección, que incluyen principalmente las patentes, las marcas y los datos de prueba.

La patente es un privilegio que le otorga un Estado en su territorio al inventor que lo solicita, dándole el derecho a explotar de manera exclusiva un invento por un período determinado, usualmente de veinte años, como reconocimiento de la inversión y los esfuerzos realizados para lograr una solución técnica que le aporte beneficios a la humanidad, a cambio de que el titular de la patente ponga a disposición del público la información técnica relativa a la invención.

La marca es un signo distintivo que indica que ciertos bienes o servicios han sido producidos o proporcionados por una persona o empresa determinada. El sistema permite que los productores diferencien su producto, y que los consumidores identifiquen y compren un producto o servicio determinado.

Tal como sucede en el caso de las agencias especializadas en los asuntos sanitarios de los productos regulados, la mayoría de los países cuentan con un organismo que se encarga de los temas de propiedad intelectual. En el caso de Colombia, las patentes y las marcas son otorgadas por la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC).

Una forma *sui generis* de protección es la relativa a los datos de prueba que deben presentarse ante la autoridad sanitaria para demostrar la seguridad y eficacia de un IFA, así como a los datos que comprueban que el producto como un todo (incluyendo los excipientes) cumple unas especificaciones definidas. En el marco de los ADPIC se protegen los datos de prueba contra uso comercial desleal, sin exclusividad (Holguín, 2014). Por lo tanto, la autoridad sanitaria puede usar tales datos para evaluar solicitudes de autorización para comercializar versiones genéricas del medicamento pionero, lo que está dentro del marco de la libre competencia, y la autoridad sanitaria puede usarlos para calificar la viabilidad de dichas solicitudes (Holguín, 2014).

No obstante, en el marco de las negociaciones comerciales bilaterales y/o regionales, los países han abierto la puerta a la protección de los datos de prueba con exclusividad, lo que priva a la autoridad sanitaria de la posibilidad de utilizarlos para el examen de solicitudes de registro de productos competidores (Holguín, 2014). En el caso puntual de Colombia, esta forma de protección monopólica se inició con el Decreto 2085 de 2002, donde se concedió por 5 años.

Todos estos estándares de protección monopólica cobijan en Colombia a los medicamentos biológicos y biotecnológicos, lo que afecta el ingreso al mercado de los biogenéricos, con los efectos consiguientes en materia de altos precios, aumento del gasto en salud, fragilidad financiera del sistema de salud y falta de acceso de la población a estos bienes esenciales para la salud y la vida.

Paralelo al proceso de expedición del decreto regulatorio de estos medicamentos, se necesita considerar los otros escenarios de construcción técnica y política, donde, en materia de propiedad intelectual, se toman decisiones que también podrían impactar negativamente la salud pública y, de manera específica, el acceso a estos bienes esenciales.

En este orden de ideas, y en consonancia con lo establecido en la PFN 2012, se requiere una articulación de los agentes que están manejando los asuntos regulatorios con los encargados de los temas comerciales (propiedad intelectual, obstáculos técnicos al comercio, protección de la inversión, entre otros), así como con los responsables de la planeación y ejecución de la agenda de diplomacia en salud, a fin de evitar que los beneficios potencialmente resultantes de las decisiones de unos sean neutralizados por los efectos negativos de las decisiones de otros. Esta coherencia, junto con un liderazgo en el direccionamiento de la

Política, permitiría evitar daños irreparables para la salud pública y el bienestar general.

c) Relación entre las normas sanitarias y de propiedad intelectual en medicamentos

Mientras la regulación sanitaria se ocupa de los elementos necesarios para demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos, la regulación de propiedad intelectual pretende incentivar la investigación, el desarrollo y la innovación. A pesar de tener distinta naturaleza, se entremezclan e influyen de manera definitiva sobre la configuración del mercado farmacéutico y la capacidad de los medicamentos y de los sistemas de salud para satisfacer o no las necesidades de salud de las personas.

Una vez aprobado un medicamento, el número de fabricantes está determinado por diversos factores, entre los cuales se encuentran las barreras tecnológicas, las barreras regulatorias, el nivel de competitividad relacionado con la escala de la producción, y la existencia de privilegios de propiedad intelectual, en particular las patentes y la protección de datos, que son, sin duda, los factores más influyentes.

Cuando un medicamento tiene la exclusividad comercial debido a la existencia de una o varias patentes de producto o de proceso, o a la protección de datos de prueba sobre el IFA, el titular del derecho puede impedir que cualquier tercero fabrique, compre, venda o use la materia protegida, con muy limitadas excepciones.

En el momento en que la protección expira, cualquier laboratorio puede ingresar al mercado con un producto que contenga el mismo IFA, que puede ser comercializado bajo una marca comercial diferente a la del pionero, o bajo la DCI. Ver figura 3

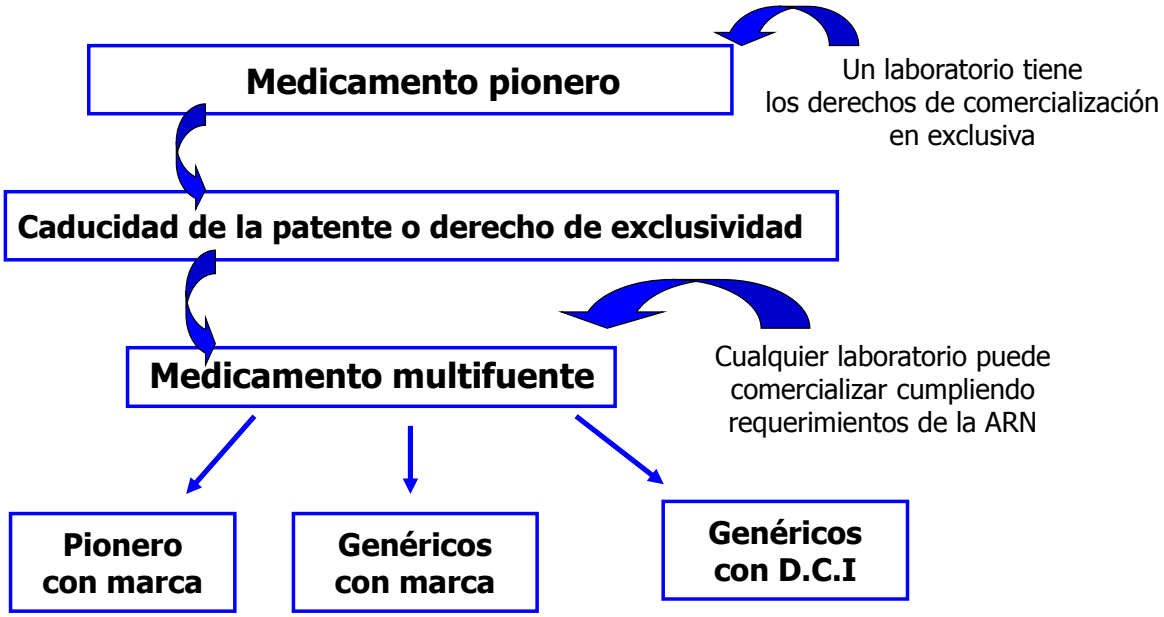


Figura 3: Disponibilidad de medicamentos vs propiedad intelectual.

Fuente: Adaptado de The world medicines situation, World Health Organization, 2004.

Con miras a entender cómo la superposición y vinculación en el tiempo de los asuntos relativos a la regulación sanitaria y el incentivo a la investigación, innovación y desarrollo tienen el potencial de ser interpretadas y aplicadas en servicio de la población y del interés nacional, resulta esencial hacer algunas anotaciones sobre la forma como el tema evolucionó en EEUU.

Antes de 1962, la FDA solamente evaluaba en los candidatos a medicamentos la seguridad. A partir de ese año, se enmendó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, añadiendo el requerimiento de demostrar la eficacia para obtener el permiso de comercialización. Cualquier medicamento podría teóricamente entrar al mercado mediante la presentación de las evidencias de seguridad y eficacia, a través de una "solicitud de nuevo fármaco" (New Drug Application o NDA) y también se suponía que había una ruta de aprobación con base en información publicada en literatura científica o médica que demostrara la seguridad química del medicamento. A pesar de que para cerca de 150 medicamentos había expirado la patente después de 1962, no existían competidores en el mercado debido a que la repetición de los ensayos clínicos resultaba demasiado onerosa, y solamente había 15 solicitudes de permiso de comercialización con base en información publicada.

En 1984 se expidió en Estados Unidos la Ley de Competencia de Medicamentos y Restauración del Término de las Patentes, conocida como Ley Hatch-Waxman. Su

objetivo era "hacer disponibles más medicamentos genéricos de bajo costo y crear un nuevo incentivo para incrementar los gastos en investigación y desarrollo para productos que están sujetos a aprobación previa del gobierno antes de la comercialización".

Para lograr estos objetivos se introdujeron cinco herramientas:

- Un procedimiento abreviado para la autorización de medicamentos aprobados por la autoridad sanitaria después de 1962, conocido como Abreviated New Drug Application o ANDA.
- Una extensión del plazo de las patentes para compensar el tiempo consumido por la FDA para aprobar medicamentos pioneros.
- Una excepción de los derechos que otorga la patente al permitir a un fabricante de genéricos generar la información para presentar un ANDA antes del vencimiento de la patente del medicamento pionero, conocido como excepción Bolar.
- Una exclusividad de 180 días o exclusividad genérica, que constituye un incentivo para desafiar la validez o la búsqueda de alternativas no infractoras de las patentes que protegen medicamentos pioneros
- La suspensión del trámite de concesión de las autorizaciones sanitarias de medicamentos genéricos cuando esté registrada ante la FDA una patente relativa a ese medicamento.

En la figura 4 se presenta un ejemplo sobre la manera como se relacionan en el tiempo el flujo de caja, la investigación que se requiere para satisfacer los requisitos para la obtención del permiso de comercialización, los asuntos relativos a la patente y la protección de datos de prueba, el ingreso de genéricos y los eventos claves en la vida del producto. Ver figura 4

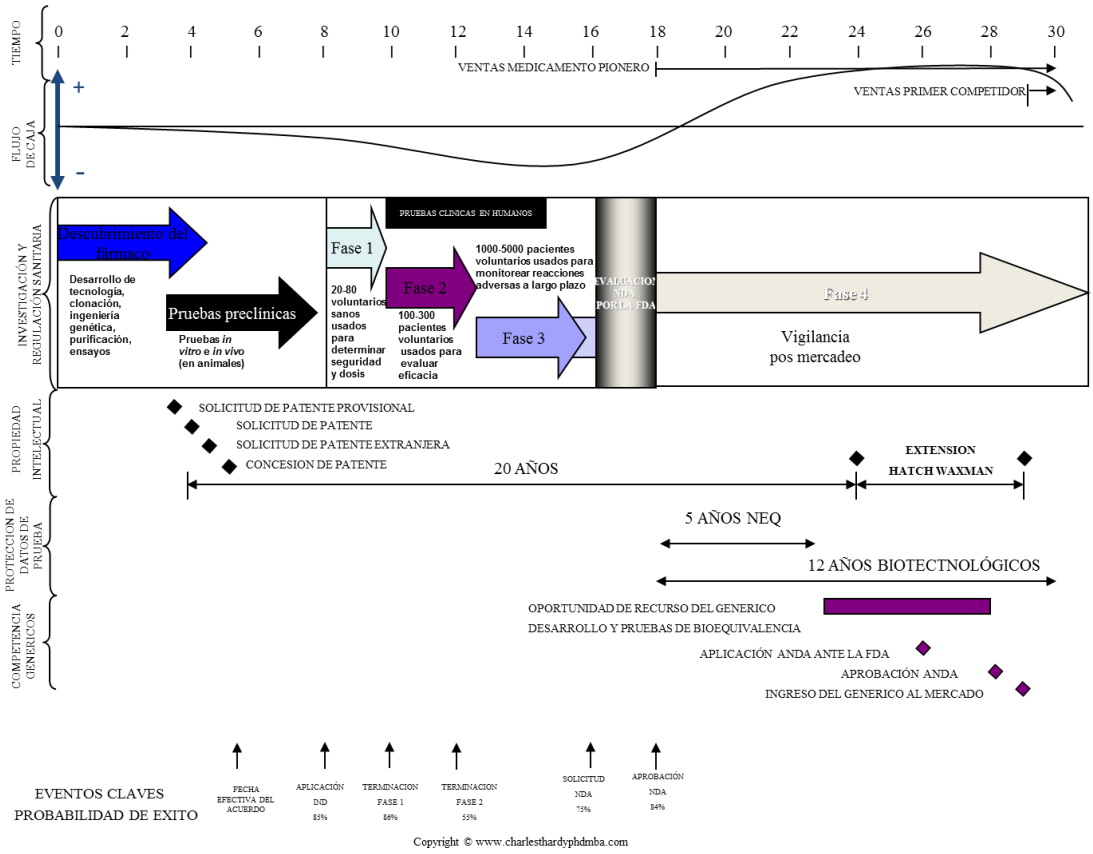


Figura 4. Línea de tiempo de los aspectos sanitarios y de propiedad intelectual de un medicamento.

Fuente: Adaptado de Charles T Hardy Quantitative Determination of Risk accesado en www.charlesthardyphdmba.com en 2005

Como se puede observar, con esta ley se mezclaron temas de protección de propiedad intelectual, de interés para las industrias farmacéuticas, como la extensión del plazo de las patentes en virtud de los procesos regulatorios, con la facilitación de la entrada de medicamentos genéricos al mercado, de interés para la sociedad, al eximir a estos últimos de la realización de las pruebas de seguridad y eficacia del principio activo, que resultan redundantes una vez que se han llevado a cabo por el laboratorio pionero.

A partir de la expedición de esta Ley, se puede resumir el proceso de llegada de los medicamentos al mercado en dos categorías:

Para los productos pioneros, las agencias regulatorias controlan el proceso de evaluación de la seguridad y la eficacia del principio activo, que se basa en estudios preclínicos y clínicos, y revisan las especificaciones de calidad definidas por el fabricante para asegurarse de su aptitud como sistema de entrega del principio activo.

Para los genéricos que contengan un principio activo que haya sido autorizado previamente en otro u otros productos, se considera que una vez se ha autorizado la comercialización del primer producto, los siguientes que contienen la misma entidad química no tienen que repetir las pruebas ya realizadas, y sólo deben demostrar que se trata del mismo principio activo, y que su formulación es capaz de entregarlo de manera adecuada, con un enfoque de intercambiabilidad, concepto que se discutirá más adelante.

Las prebendas en materia de propiedad intelectual de la Ley Hatch-Waxman, junto con la enmienda a la Ley de Patentes y Marcas, conocida como Ley Bay Dohle, que permite que las universidades puedan negociar los derechos de propiedad intelectual con las compañías farmacéuticas, al fortalecer el monopolio produjeron un ambiente muy favorable a los intereses comerciales de la industria farmacéutica y robustecieron el papel de Estados Unidos como centro de operaciones de las grandes empresas farmacéuticas del mundo, incluidas las de origen europeo. Con el paso del tiempo estas y otras prebendas en materia de propiedad intelectual han construido un modelo que ha fracasado en su principal razón de ser, que no es otra que la de poner la investigación, innovación y desarrollo de tecnologías sanitarias al servicio de la humanidad, como lo ha reconocido la OMS en su Estrategia Mundial y Plan de Acción sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual (61a Asamblea Mundial de la Salud, 2008). Ante esta situación, numerosas organizaciones a nivel mundial y local, incluida la propia OMS, están a la búsqueda de alternativas que permitan resolver de manera estructural los errores cometidos bajo este modelo pro-monopólico. En este contexto, el gobierno nacional está llamado a integrar los esfuerzos tendientes a solucionar las necesidades sanitarias del país con el diseño e implementación de una política de ciencia, tecnología e innovación en Colombia.

La Ley Hatch-Waxman, por su parte, ilustra la posibilidad y el deber que tienen los Estados de reducir los obstáculos técnicos con miras a favorecer la competencia en el mercado farmacéutico y así facilitar un amplio acceso por parte de la población a tecnologías sanitarias existentes. Refiriéndonos específicamente al caso de los medicamentos biológicos y biotecnológicos, la oportunidad de reducir obstáculos técnicos innecesarios a través de una regulación favorable a la competencia debe complementarse con una política que fomente el desarrollo de la industria nacional farmacéutica (de medicamentos pioneros y genéricos), tal como lo hicieron en el pasado los países desarrollados, tras reconocer éste como un factor clave para la seguridad sanitaria de las naciones que se puede apoyar, entre otros, con un respaldo a la transferencia de tecnología.

De igual manera, la reducción de estos obstáculos técnicos también debe ser acompañada del fortalecimiento de las ARN de los países. Colombia lo ha entendido así como lo demuestra el hecho de que el fortalecimiento del INVIMA forme parte de las estrategias trazadas en la PFN 2012.

SECCION II. Siete verdades acerca de los medicamentos biotecnológicos

a) Los biotecnológicos son medicamentos biológicos

A partir del descubrimiento del ADN en 1953, los avances de la ciencia, la técnica y la unión de nuevas tecnologías como la informática y la biotecnología, por primera vez en la historia le han permitido al ser humano manipular su propia información genética y la de los demás organismos vivos, para reprogramarlos (Kimbrel, 1993) e incluso recientemente, empezar a crearlos mediante la denominada síntesis biológica con los más diversos propósitos, entre los cuales está el producir sustancias biológicamente activas (Vergano, 2014)

Es muy importante que, conceptualmente, todos comprendamos que el término medicamentos biológicos cobija los medicamentos obtenidos a partir de fuentes vivas naturales y que los llamados biotecnológicos son aquellos biológicos obtenidos por manipulación del ADN e ingeniería genética.

Los medicamentos biológicos no son nuevos. De hecho, las vacunas (que datan por lo menos de 1796), la sangre y sus derivados, la insulina y otras hormonas de origen bovino, porcino o de otros animales fueron utilizadas en terapéutica mucho antes de que se consolidaran los procesos de masificación de la producción de medicamentos que dieron origen a la industria farmacéutica tal y como hoy la conocemos. Los avances en el conocimiento y dominio de técnicas como el ADN recombinante, la producción de anticuerpos específicos a partir de la fusión de células tumorales y células del sistema inmune, la inserción de material genético dentro de células, entre otras, han permitido que durante las últimas tres décadas se produzcan nuevos medicamentos que comparten la característica de ser obtenidos a partir de modificaciones de la estructura genética y la arquitectura natural de organismos tales como microorganismos, plantas, animales e incluso del propio ser humano.

Según el Convenio sobre Diversidad Biológica (CDB) de 1992, la biotecnología es "toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos", por lo que todos estos medicamentos podrían denominarse

"biotecnológicos" (Naciones Unidas, 1992). Sin embargo, el término se ha reservado para aquellos que han sido creados por ingeniería genética (World Health Organization).

De acuerdo a la definición suministrada por la Administración de Medicamentos y Drogas (FDA) de Estados Unidos, los productos biológicos son elaborados a partir de una variedad de fuentes naturales (células y tejidos humanos y animales, microorganismos), como los derivados de la sangre, algunas vacunas y extractos alergénicos. Los medicamentos biotecnológicos son, por tanto, un subconjunto de medicamentos biológicos producidos por la manipulación del ADN, como los anticuerpos monoclonales terapéuticos y las proteínas recombinantes terapéuticas (Yang, 2009). Ver figura 5.

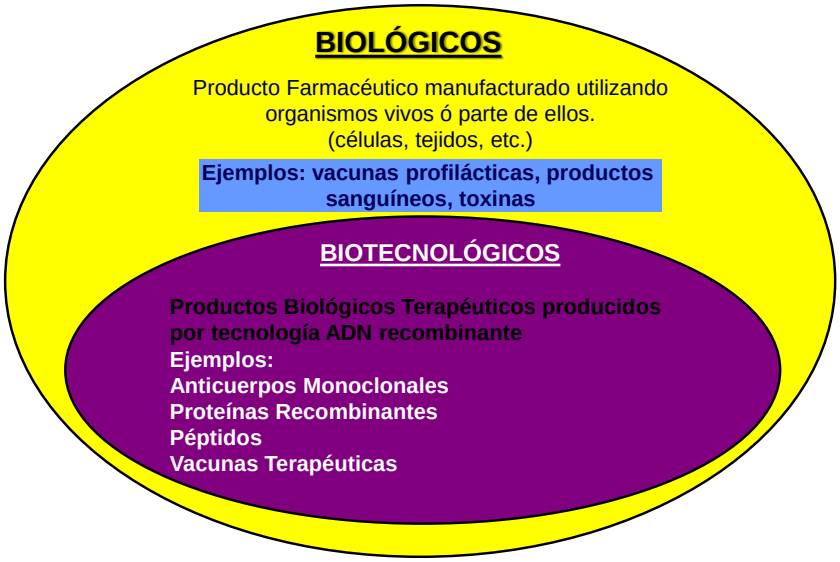


Figura 5. Los medicamentos biotecnológicos son biológicos.

Fuente: Delgado J.M., 2014, Elaborado para este documento

Hay que resaltar que los primeros medicamentos biotecnológicos producidos consistían en versiones seguras, puras y más específicas de proteínas terapéuticas que el cuerpo humano produce normalmente en pequeñas cantidades, de manera natural, y que desde entonces, con el desarrollo de la ingeniería genética se han logrado producir de forma masiva, utilizando microorganismos como ente productor o vector de las mismas.

Como ejemplos de productos de estos primeros biotecnológicos están la insulina humana recombinante (Humulin®), introducida en el mercado en 1982, que

empezó a competir con la insulina extraída del páncreas de cerdos y bovinos utilizada durante muchos años en el tratamiento de la diabetes. Este fue el primer medicamento biológico desarrollado por biotecnología (Lawrence k., 1982.).

En el momento del anuncio de la aprobación de la insulina "alternativa" a la obtenida de páncreas de cerdo, la FDA de Estados Unidos consideraba que la decisión de cambiar de insulina de origen animal a humana era discrecional del prescriptor, quien debería supervisar cautelosamente la respuesta del paciente, pero ningún otro prerrequisito fue incluido para que fuesen intercambiables (Lawrence k., 1982.).

De ahí en adelante comenzó una carrera vertiginosa por parte de aquellas compañías que dominaban la tecnología de genes (ingeniería genética) y se avanzó desarrollando los primeros medicamentos biotecnológicos que fueron conocidos como proteínas terapéuticas (hormona humana del crecimiento, interferones y otros), abriéndose opciones de tratamiento hasta ese momento inimaginables.

Si bien es cierto que los medicamentos biotecnológicos hacen uso de nuevos conocimientos y tecnologías de diversas áreas, siguen siendo medicamentos cuya matriz son los seres vivos, a partir de los cuales se producen, extraen, purifican, y usan sustancias activas, es decir, que son biológicos.

b) Los medicamentos biológicos, incluidos los biotecnológicos, son caracterizables

El desarrollo de medicamentos biotecnológicos abrió el espacio para el tratamiento de muchas enfermedades, debido a que la ingeniería genética permitió la producción masiva de un número importante de ellos. Es así como la insulina de cerdo utilizada en el tratamiento de la diabetes, se sustituyó por la insulina humana que se logra producir en bacterias; la hormona humana de crecimiento que se extraía a partir de la glándula pituitaria de cadáveres humanos, se sustituyó por la misma hormona humana que ahora se produce en células de levaduras o bacterias; el interferón alfa, reconocido agente antiviral que se extrae a partir de los glóbulos blancos colectados en los bancos de sangre, se sustituyó por el mismo interferón que ahora se produce en células de *Escherichia coli*. Todos estos productos biotecnológicos y los desarrollados posteriormente, demostraron ser

seguros para el tratamiento de pacientes, y su eficacia y seguridad ha sido comprobada a lo largo de todos estos años.

Esto demuestra que la manipulación del ADN y la ingeniería genética desde sus inicios han sido por regla general una vía segura, eficiente y reproducible para el desarrollo de nuevos fármacos y que no ponen en peligro la salud y seguridad de los humanos.

La mayoría de los medicamentos biológicos, incluidos los biotecnológicos, son proteínas que en la actualidad se clasifican en dos grupos con complejidades diferentes:

- Proteínas recombinantes no glicosiladas: son proteínas obtenidas por manipulación del ADN, cuyo tamaño oscila entre 10 y 50 kilo Daltons (kD) y que se producen en células de microorganismos (bacterias y levaduras). Estas proteínas no contienen cadenas de azúcares unidas a su estructura y por tanto no son glicoproteínas. La insulina humana, el interferón alpha, la hormona humana de crecimiento y el factor estimulante de colonias de granulocito (G-CSF) son algunos ejemplos.

- Proteínas recombinantes glicosiladas: son proteínas obtenidas por manipulación del ADN, cuyo tamaño por lo general supera los 100 kD y que se producen en células de ovario de hamster chino (CHO), debido a que en su conformación como glicoproteínas las células CHO demuestran ser altamente eficaces en generar esta estructura específica. Los monoclonales terapéuticos son ejemplos de este tipo de moléculas terapéuticas.

No se puede afirmar válidamente que todos los medicamentos biotecnológicos son de igual complejidad.

Sin embargo, independientemente de la menor o mayor complejidad que pueda existir entre los medicamentos biotecnológicos, lo que determina la resolución de la complejidad no es ella en sí misma sino la disponibilidad de procedimientos capaces de evaluarla de manera precisa en un ejercicio de comparabilidad entre un biológico pionero y un biogenérico.

Los métodos analíticos desempeñan un rol muy importante en la determinación de la identidad, pureza y la potencia de los productos biotecnológicos (Bhopale & Nanda, 2005, August 25) con respecto a su seguridad y eficacia para ser utilizados como un medicamento de uso humano.

El progreso científico de los últimos 20 años ha permitido un desarrollo contundente en la precisión y eficacia de los procesos analíticos, logrando procedimientos altamente poderosos y precisos a la hora de evaluar y/o comparar medicamentos de diferentes proveedores. En la actualidad se cuenta con numerosas técnicas analíticas que pueden ser utilizadas para confirmar la similitud entre los medicamentos pioneros y los biogenéricos (Shacter, 2014).

En la figura 6 se listan las características analíticas y estructurales más importantes (estado del arte de los métodos analíticos) que se tienen en cuenta en el análisis de productos biológicos y biotecnológicos

Propiedades Físico químicas	**Características estructurales**
• *Peso molecular*	*Secuencia de amino ácidos*
• *Patrón de isoformas*	*Composición de amino ácidos*
• *Coeficiente de extinción*	*Mapeo peptídico*
• *Patrón electroforético*	*Secuencia amino terminal*
• *Cromatografía líquida*	*Estructura de carbohidratos*

Figura 6. Conjunto de análisis físico – químico y estructural

Fuente: (Locatelli & Roger, 2006)

Con respecto a la potencia del producto biológico o biotecnológico, esta se evalúa en general con procedimientos específicos que dependen de la naturaleza del producto biotecnológico y su aplicación terapéutica. Algunos de estos procedimientos específicos son: ensayos de proliferación, inmunogenicidad, muerte de células programada, ensayos de enlace a receptor. Se pueden utilizar un modelo animal, cultivos celulares *in vitro* o ensayos bioquímicos para determinarla. Estos ensayos requieren el uso de estándares de referencia internacional y soporte estadístico para una correcta interpretación de los datos y resultados.

Adicionalmente, para los casos de algunas proteínas terapéuticas y los biotecnológicos donde ocurre la denominada glicosilación, existen hoy en día procedimientos analíticos que permiten no sólo determinar la composición de azúcares sino también la estructura de la glicosilación de la proteína. En el momento de la comparación entre dos proteínas, siendo una de ellas la de

referencia, estas técnicas permiten conocer si la variación en el perfil de glicosilación del bogenérico está en el rango de las variaciones que normalmente se encuentran en el medicamento de referencia (Sellby, Larsen, Calvano, & Jensen, 2008).

Todos estos procedimientos técnicos, muchos de los cuales se aplicaron desde un inicio en el desarrollo de los medicamentos biotecnológicos, han sido mejorados de manera significativa y hoy en día constituyen procedimientos mucho más poderosos y precisos a la hora de evaluar y/o comparar medicamentos de diferentes proveedores.

Gracias a su sensibilidad para detectar cambios, junto con su balance eficiencia/costo, las técnicas analíticas permiten realizar una extensiva caracterización del producto, lo que puede abreviar el paquete de estudios preclínicos y clínicos de manera importante en los casos en que estos sean necesarios. Exigir pruebas clínicas innecesarias inevitablemente encarece los productos que entren al mercado y demora la entrada de la competencia.

Resalta aquí el hecho de que en Estados Unidos la USP ha reconocido la expansión del uso de los medicamentos biológicos (incluidos los biotecnológicos), y ha adoptado un enfoque que combina estándares verticales (específicos para el producto), horizontales (generales), y por clase, agrupando los medicamentos con base en su estructura molecular. Dentro de una misma clase molecular se pueden aplicar aproximaciones analíticas similares a diferentes productos, de manera que este tipo de aproximación se aplica a muchas clases de medicamentos biológicos modernos como los anticuerpos monoclonales (De Stefano, Hernandez Cardozo, Moore, Morris, Pappa, & Tirumalai, 2012). Ver figura 7

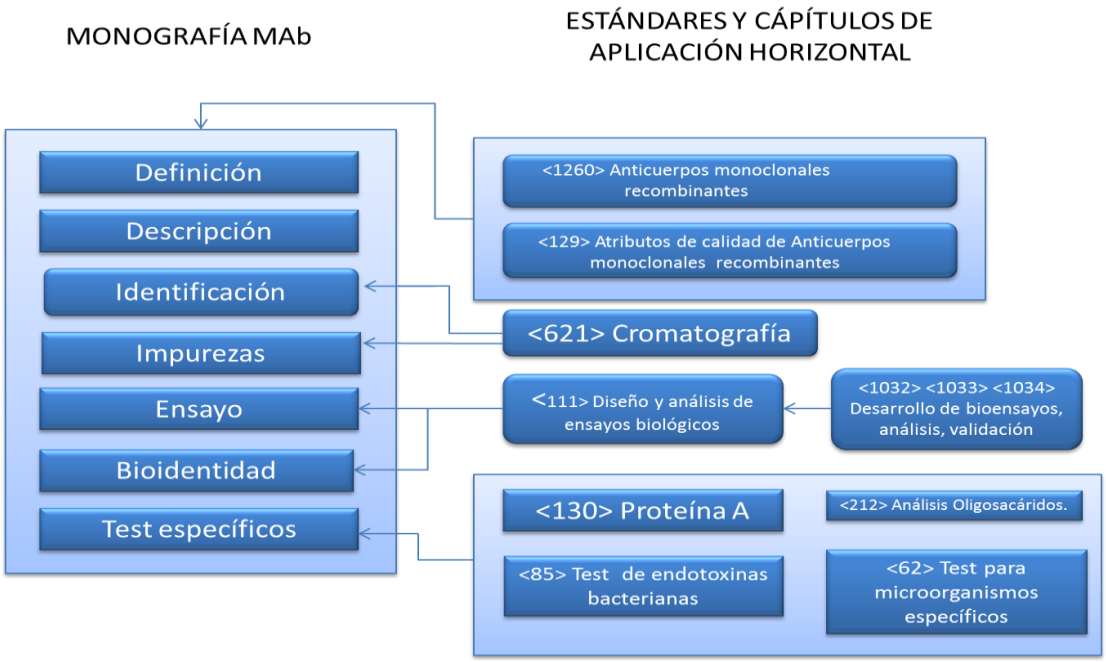


Figura 7: Relación entre estándares horizontales (capítulos generales) y verticales (monografía) para el ejemplo de anticuerpos monoclonales.
Fuente: USP

En esta vía, en el USP *Medicines Compendium,* un recurso gratuito, en línea que proporciona estándares públicos para los medicamentos que pueden ser usados por cualquier país, ha publicado en mayo de 2013 una monografía para Rituximab (United States Pharmacopoeia, 2013), está en proceso de elaboración de una monografía para Bevacizumab, cuyo período de consultas ha cerrado el 31 de mayo de 2014 (United States Pharmacopoeia, 2013).

Igualmente, las ricas discusiones propiciadas por la Federal Trade Commission, en las que se han abordado estos temas y se ha concluido que sí existen métodos únicos o combinados que permiten la caracterización de muchas de estas moléculas (Federal Trade Commission, 2013)

En conclusión, los progresos científico técnicos y el avanzado estado del arte de los procedimientos analíticos, hacen de estos lo fundamental en la caracterización de los medicamentos biológicos. En otras palabras, el argumento de la complejidad de los medicamentos biotecnológicos como impedimento para su caracterización, es falso, en la medida que la ciencia y la técnica han estado desarrollando procesos analíticos altamente específicos que han resuelto la complejidad de estos medicamentos.

Por tanto, la posibilidad de usar una vía abreviada para el registro de los medicamentos cuya caracterización mediante métodos analíticos ya es posible,

como es el caso de algunos anticuerpos monoclonales, es válida, al igual que su abordaje como genéricos.

c) La seguridad y la eficacia son dimensiones de la calidad de los biológicos.

Los diversos tipos de medicamentos que la ciencia ha desarrollado y que el ser humano ha utilizado, se caracterizan porque, dentro de diferentes contextos, buscan proteger o recuperar su salud. La necesidad de curar y al mismo tiempo proteger la salud ante posibles efectos adversos de algunos medicamentos, planteó importantes interrogantes primero en cuanto a la seguridad de los productos y más tarde en relación con su eficacia. Esto llevó al surgimiento de las estructuras de regulación sanitaria actuales, que comprenden la normatividad farmacéutica, las agencias regulatorias, las comisiones evaluadoras, los laboratorios de control de calidad y los centros de información de medicamentos, entre otras. Todas estas estructuras han evolucionado enormemente, expandiendo el alcance de los poderes regulatorios y normativos en respuesta al incremento de la complejidad y sofisticación del sector farmacéutico y a las necesidades percibidas de la sociedad (Sauwakon & Eshetu, 2002).

Un medicamento de calidad es aquel que cumple con especificaciones que contribuyen de manera significativa a que no se obtengan resultados negativos de la medicación, y por el contrario, se logren los objetivos terapéuticos definidos. Según Strand, Cipolle y Morley, las necesidades y expectativas de cualquier persona en relación con los medicamentos se resumen en indicación, efectividad, seguridad y cumplimiento (Cipolle, Strand, & Morley, 2000).

En la actualidad, gracias al desarrollo científico y a la potencia de las avanzadas técnicas analíticas existentes, pequeñas diferencias entre el genérico y el pionero son esperadas e inevitables y pueden ser detectadas si son relevantes para la seguridad y eficacia del medicamento. Es decir, la comparabilidad estructural se puede garantizar y por tanto la calidad también.

Si la calidad se garantiza, entonces la seguridad y eficacia van a ser un dimensionamiento de ella. La última palabra la va a dar el adecuado seguimiento en términos de farmacovigilancia, lo cual es válido como concepto tanto para el pionero, como para los biogenéricos.

La desconexión entre los requisitos de calidad y las expectativas y necesidades de las personas en relación con los medicamentos es una cuestión de filigrana, pero constituye el núcleo del discurso que permite la adopción en la terapéutica de medicamentos que aunque son de buena calidad, son inseguros e ineficaces, lo cual contradice abiertamente la base racional para los sistemas de gestión de calidad.

En el aseguramiento de la calidad de los medicamentos biológicos juegan un rol determinante las Buenas Prácticas de Manufactura, que tienen como objetivo garantizar la mayor reproducibilidad posible del proceso de producción del medicamanto, y la totalidad de los ensayos análiticos que permiten verificar la calidad.

En todos estos ensayos las farmacopeas juegan un papel fundamental pues en las mismas se expresan las sustancias medicinales que se usan más comúnmente, y el modo de prepararlas y combinarlas, o el repertorio que publica oficialmente cada Estado como norma legal para la preparación, experimentación, prescripción, etc., de los medicamentos.

También de manera fundamental para el aseguramiento de la calidad, los productores de medicamentos (pioneros y genéricos) y actores involucrados en el uso del medicamento necesitan cumplir su responsabilidad en el seguimiento a los resultados en salud, esto es, farmacovigilancia.

Finalmente, el Estado a través de los entes reguladores, ha de velar porque los requisitos de calidad que se establezcan la garanticen y a la vez no obstaculicen el acceso. En este mismo sentido, el regulador ha de garantizar que todas las actividades relacionadas con el uso de medicamentos prioricen un enfoque orientado a la salud del paciente y a garantizar el ejercicio del derecho a la salud.

d) "El proceso es el producto" para cualquier medicamento

La frase que se ha repetido en muchas ocasiones de que, ***"el proceso es el producto"***, que se utiliza para atribuir la calidad del producto farmacéutico final solo al proceso de producción del mismo, es un "sofisma de distracción". Hay elementos previos y posteriores que contribuyen de manera muy importante a garantizar la calidad del producto final y que son válidos tanta para el producto pionero como para los genéricos. Estos son:

- El tipo de sistema de expresión que se utiliza, por ejemplo, bacterias, levaduras y células de mamíferos;
- El Banco Maestro de Células para la producción;
- Las condiciones de crecimiento;
- El proceso de purificación;
- La formulación real;
- El proceso de control de calidad;
- Las condiciones durante el almacenamiento y el transporte

Puesto que muchas de estas etapas tienen que ver con el proceso de producción, ellas son calificadas y evaluadas con mucho cuidado antes de iniciarlo, con miras a garantizar una adecuada fase de producción (reproducibilidad del proceso y homogeneidad del producto), para asegurar la calidad y eficacia del principio activo con el cual se formulará el medicamento biotecnológico. Todas estas etapas del proceso hacen parte de lo que se conoce con el nombre de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

Que el proceso sea el producto es una consideración que es válida no sólo para la producción de un biotecnológico sino de cualquier medicamento, incluso los de síntesis química. Nunca podremos encontrar que dos procesos de producción sean idénticos. Lo que logra garantizar la calidad del producto final son las BPM y la validación de cada etapa del proceso productivo.

e) La sustituibilidad es una cuestión técnica y política

La "intercambiabilidad" es uno de los temas más polémicos que han surgido en la discusión del proyecto de decreto de biológicos del Ministerio de Salud de Colombia, e históricamente ha estado presente en relación con los demás medicamentos.

Según el informe 40 de la Comisión de Expertos en Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas de la OMS, un producto farmacéutico intercambiable es aquel que es terapéuticamente equivalente a un producto de referencia. (WHO expert committe on pharceutical preparations, 2006)

La bioequivalencia es evaluada con diversas aproximaciones por los países, pero el concepto imperante en Estados Unidos es determinante en el ámbito internacional. Allí la bioequivalencia está íntimamente ligada al concepto de intercambiabilidad, e

implica el requerimiento de demostrar que todos los productos en el mercado son prácticamente idénticos entre sí, con el fin de garantizar su seguridad y eficacia. Este enfoque fue acentuado por los requerimientos de la Ley Hatch-Waxman, o "Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act" de 1984 en el que los estudios de bioequivalencia constituyen un requerimiento fundamental para la entrada de biogenéricos una vez expira o caduca una patente (Midha & McKay, 2011).

Con base en este concepto, se ha establecido una distinción entre los pioneros, que son los medicamentos que han obtenido su autorización a través de una solicitud NDA, los genéricos, que son los que han obtenido su autorización de comercialización a través de una ANDA, la cual implica la demostración de bioequivalencia e intercambiabilidad, y los "similares" o "copias", que son los medicamentos que han obtenido su permiso de comercialización sin demostrar bioequivalencia, de acuerdo con los estándares usados en Estados Unidos. Este enfoque ha sido complejo especialmente en Latinoamérica, donde existe una gran confusión en relación con la terminología y una descalificación generalizada de los medicamentos que no han demostrado bioequivalencia, aun cuando las evidencias sobre su supuesta calidad inferior no se compadecen con el uso extendido de los productos y los resultados obtenidos en la práctica (Ugalde, Homedes, & López, 2005)

A pesar de las presiones de la industria farmacéutica multinacional para que todos los medicamentos tengan que demostrar bioequivalencia en todo el mundo, bajo su propia perspectiva de la forma como esto debe hacerse, existe cada vez un mayor reconocimiento sobre el hecho de que, de un lado, el concepto es inaplicable o innecesario en muchos casos, y de otro, que pueden utilizarse métodos que correlacionan adecuadamente lo que ocurre en una persona con pruebas realizadas en el laboratorio, como los perfiles de disolución, para medicamentos que cumplan con ciertos criterios, como la alta solubilidad y la alta permeabilidad del IFA, lo cual hace innecesarios o excesivos los ensayos clínicos e incluso las pruebas en animales. Por ejemplo, el informe 40 del comité de expertos en preparaciones farmacéuticas de la OMS reconoce que la demostración práctica directa de la equivalencia terapéutica mediante estudios clínicos por lo general requiere un gran número de pacientes y que este tipo de estudios en humanos pueden ser muy costosos y a menudo son innecesarios o poco éticos, por lo que las pruebas de bioequivalencia se han desarrollado métodos alternativos durante los últimos 40 años como los perfiles plasmáticos, la comparación in vitro de los perfiles de disolución o los estudios de disolución, puede ser suficientes para

proporcionar una indicación de equivalencia (WHO expert committe on pharceutical preparations, 2006).

Adicionalmente, aunque el enfoque de la intercambiabilidad ha sido ampliamente difundido en el mundo, debido a que se encuentra estrechamente ligado al modelo de protección de la propiedad intelectual en Estados Unidos, enfrenta muchos problemas a la hora de asegurar la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos porque su aplicación práctica presenta numerosas complicaciones.

En el aspecto técnico, las pruebas de bioequivalencia no son aplicables a todas las formas farmacéuticas. La bioequivalencia implica una comparación de la biodisponibilidad de dos medicamentos, es decir, de la cantidad de IFA que alcanza el torrente sanguíneo en un tiempo determinado. En los medicamentos que se aplican de forma intravenosa, es decir, directamente en una vena o arteria, como es obvio, la biodisponibilidad es del 100% y los diferentes productos son bioequivalentes por definición.

La bioequivalencia tampoco es apropiada para las formas líquidas orales. En los últimos años, ha ganado peso la evidencia científica que indica que en las formas sólidas orales, la biodisponibilidad puede verificarse mediante métodos *in vitro* cuando los principios activos son altamente solubles y permeables, dando lugar al sistema de clasificación biofarmacéutica que permite usar pruebas alternativas (biowaivers) para un extenso grupo de fármacos, reservando las pruebas *in vivo* para algunos grupos.

En el aspecto clínico, factores asociados con la variabilidad interindividual, las limitaciones estadísticas de los métodos usados y el estrecho margen terapéutico de los medicamentos a los que se aplica, apoyan un enfoque basado no en la eliminación de diferencias entre los productos, sino en el establecimiento de unas especificaciones de calidad dentro de unos márgenes estrechos, acompañadas de un enfoque de atención al paciente consistente en individualizar las terapias a través de un monitoreo y seguimiento adecuado, y de la continuidad de la terapia con el producto con el que se haya estabilizado al paciente, independientemente de si es el pionero o un genérico.

Este enfoque ya está presente en la legislación colombiana, en el parágrafo 2 del artículo 29 de la resolución 29 de la CRES, que establece que "en el caso de los medicamentos anticonvulsivantes, anticoagulantes orales y otros de estrecho margen terapéutico definidos de forma periódica por el INVIMA, no deberá cambiarse ni el producto ni el fabricante una vez iniciado el tratamiento. Si

excepcionalmente fuere necesario, se realizará el ajuste de dosificación y régimen de administración y deberá hacerse con monitoreo clínico y paraclínico".

Cabe recordar que, no en vano, en estos medicamentos se obliga a los productores a elaborar un plan de gestión de riesgos, que debería abordar estos temas, junto con los relativos a farmacovigilancia, y debería ser aplicable no sólo a biológicos, sino a todos los medicamentos.

Esta discusión que aún se presenta para los denominados medicamentos de síntesis química se ha llevado al terreno de los medicamentos biológicos y biotecnológicos, en donde todas las consideraciones anteriores son igualmente válidas (Tamousinas, 2012).

La denominación de medicamentos "biosimilares" que se ha pretendido forzar es análoga al concepto de medicamentos "bioequivalentes". Adicionalmente la estrategia subyacente para segmentar el mercado discriminando entre pioneros, verdaderos genéricos o "biosimilares" y "copias" o "similares" debe ser tratada con suma atención, dado que su adopción generalizada entraña obstáculos técnicos al comercio, al introducir requerimientos discriminatorios a favor de las industrias de países industrializados, cuando en realidad la salud de las personas podría protegerse de manera igualmente efectiva aplicando procedimientos más sencillos y, por ende, más justos y equitativos.

Aunque los países tienen el derecho a adoptar las normas que consideren apropiadas, el acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio de la OMC desaconseja la utilización de métodos que den a los bienes de producción nacional una ventaja injusta. Este acuerdo fomenta también el reconocimiento mutuo entre los países de los procedimientos de evaluación de la conformidad, para evitar la duplicación de pruebas de las mercancías, llevándolas a cabo primero en el país exportador y luego en el país importador (Organización Mundial del Comercio, 2014).

En aras de poner al servicio de la sociedad tanto los avances en la técnica de caracterización de moléculas y en el entendimiento del funcionamiento de los medicamentos biológicos en el cuerpo humano, como las capacidades institucionales de hacer seguimiento a los resultados en salud de estos medicamentos, es necesario considerar estos progresos y factores en la adopción de políticas y regulaciones que propendan por el mejoramiento de la salud dentro de los principios de asequibilidad, accesibilidad y calidad.

En conclusión, la idea de asegurar resultados en salud en el tratamiento con medicamentos biológicos o de cualquier otro tipo mediante la intercambiabilidad, con un enfoque centrado en los productos, en el que se pretende asegurar que todos los que contienen un mismo IFA en el mercado son exactamente iguales, es un abordaje posible pero limitado, concebido para bloquear la competencia y segmentar los mercados. Otros abordajes más integrales, centrados en el paciente, con un concepto de sustituibilidad más amplio y que consideran elementos como la variabilidad interindividual y las condiciones específicas de cada tratamiento, han sido usados con éxito en todo el mundo y deben ser parte de las políticas orientadas a evitar los obstáculos técnicos al comercio. La exigencia de pruebas clínicas innecesarias encarece el producto, desacelera la entrada de la competencia y reduce la posibilidad de obtener resultados en salud favorables.

f) Hay un conflicto de intereses en la formulación de estándares internacionales para los biológicos

Los conflictos de interés se definen como "circunstancias que crean un riesgo para que los juicios profesionales o las acciones relacionadas con un interés primario estén indebidamente influenciadas por un interés secundario".

Los lazos entre los diferentes agentes del sistema de salud y la industria farmacéutica generados por el modelo de investigación, desarrollo e innovación, que amenazan la integridad de las investigaciones científicas, la objetividad de la educación médica y la calidad de la atención a los pacientes y ponen en entredicho la confianza en la medicina, son de público conocimiento y han sido ampliamente comentados en gran cantidad de trabajos, entre los que destaca el informe del Instituto de Medicina de EE.UU. (IOM, por su sigla en inglés) en 2009. (IOM [Institute of Medicine], 2009)

Mucha menor atención ha recibido la influencia de la industria sobre los sistemas regulatorios. Debido a que éstos no permiten una apropiada fiscalización pública, a que son altamente vulnerables a la captura por parte de las corporaciones y a que permiten e incluso promueven altos niveles de conflictos de interés en expertos en diversos niveles, los sistemas regulatorios se consideran débiles en sus relaciones políticas con la industria farmacéutica (Abraham , 2002).

El conflicto de intereses está claramente presente en los procesos en los que se están definiendo conceptos, directrices o regulaciones en relación con los

medicamentos biológicos y biotecnológicos en el escenario mundial, regional y nacional, tanto en el terreno sanitario como en el comercial, donde la industria farmacéutica multinacional que fabrica medicamentos biotecnológicos tiene una enorme influencia.

En la práctica, las grandes industrias farmacéuticas han incidido fuertemente en la construcción del marco normativo sanitario y comercial en sus países de origen, y luego han presionado su exportación a otros países a través de la armonización de normas técnicas y de propiedad intelectual en diferentes foros, en los que se han privilegiado aspectos favorables a su propios intereses sobre aquellos orientados a la satisfacción del bien común (Genovesi, y otros, Propiedad Intelectual, competencia y aspectos regulatorios del medicamento, 2013).

En lo que se refiere específicamente a la regulación sanitaria de medicamentos biológicos y biotecnológicos, el conflicto de intereses está presente en las directrices adoptadas por la OMS, que se basan fundamentalmente en las guías generadas por la CIART[2].

La CIART es una actividad tripartita de 17 países de altos ingresos, que se originó en una solicitud de la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos, un foro en el que las agencias especializadas de los países miembros de la OMS se reúnen y discuten formas de fortalecer la colaboración. Sin embargo, la propia OMS fue relegada dentro de la CIART al papel de simple observadora, junto con Health Canada y la Asociación Europea de Libre Comercio (AELC). El Comité Directivo de la CIART, que supervisa las actividades de armonización, está compuesto, desde su creación en 1990, por dos representantes de cada uno de sus seis copatrocinadores: las agencias reguladoras de fármacos de Estados Unidos, la Unión Europea y Japón (FDA, EMEA y Oficina de Seguridad Médica y Farmacéutica del Japón) y las principales asociaciones de la industria farmacéutica que operan en esos territorios (PhRMA, EFPIA y JPMA, respectivamente). Adicionalmente, la Federación Internacional de Fabricantes de Medicamentos & Asociaciones (IFPMA) participa como miembro del Comité Directivo sin derecho a voto. (International Conference on Harmonisation, 2014).

Esto quiere decir que aunque la OMS tiene amplias facultades, establecidas en el artículo 2 de su Constitución, para "desarrollar, establecer y promover normas internacionales con respecto a la alimentación, los productos biológicos,

[2] CIART: Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano

farmacéuticos y similares", en el seno de la CIART, que se ha convertido en la principal fuente de normas técnicas para el sector farmacéutico, no interviene directamente en la redacción o elaboración de las directrices y no tiene control respecto a su aprobación (Velásquez & Seuba, Repensando la salud global: un tratado internacional sobre innovación y desarrollo de productos farmacéuticos, 2012).

Formalmente, la CIART no puede calificarse ni como organización internacional ni como conferencia. Las guías son elaboradas por grupos de especialistas procedentes de los tres organismos de reglamentación farmacéutica y de las tres asociaciones de industria farmacéutica que la integran. (Organización Mundial de la Salud, 2001)

Entre las directrices de la CIART que describen los requisitos técnicos relacionados con componentes concretos del proceso de registro de los medicamentos, se encuentran varias relacionadas con los productos biológicos y biotecnológicos (ICH Guideline Index, 2014), que fueron básicas en la elaboración de las Directrices para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares por parte del Comité de Expertos en Especificaciones de Biológicos (SEBC) de la OMS en 2009.

Aunque la naturaleza técnica de dichas guías es evidente, es claro que los requerimientos en el proceso de registro de productos biológicos refleja intereses comerciales. El nivel técnico de las guías elaboradas por la CIART ha sido interpretado por la OMS como "muy alto" y como "estado del arte en la tecnología". Pero este nivel puede implicar ventajas comerciales para las compañías farmacéuticas que cuentan con los recursos necesarios para satisfacer los altos requerimientos, constituyéndose así en barreras no tarifarias al comercio. Según Timmermans, "el incremento en los estándares más allá de la capacidad tecnológica de las compañías farmacéuticas de los países en desarrollo podría efectivamente excluir productos genéricos competitivos del mercado internacional". (Dagron, 2012)

En otras palabras, en el foro en el que se están elaborando actualmente las directrices que regulan los medicamentos biológicos y biotecnológicos, , existen importantes falencias en cuanto a la transparencia de los procesos y la posibilidad de participación real de los países, debido a que estos no tienen voz ni voto y en cambio hay representación mayoritaria de los intereses del sector farmacéutico privado de las grandes potencias (Estados Unidos, Unión Europea, Japón y Suiza).

La falta de transparencia en la construcción de la guía del 2009, así como el marco que pretende generar adverso a la oferta de biogenéricos asequibles,

explican en buena medida el por qué la Asamblea Mundial de la Salud celebrada en Ginebra el mes de mayo pasado aprobó, previa una amplia discusión en la que tuvieron la oportunidad de participar todos los países, la Resolución WHA67.21 ("Acceso a los productos bioterapéuticos incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia") (Asamblea Mundial de la Salud, 2014), en la que se pide a la Directora General de la OMS "convoque al Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos para que actualice las directrices de 2009, teniendo en cuenta los avances tecnológicos para la caracterización de los productos bioterapéuticos y tomando en consideración las necesidades y capacidades de reglamentación nacionales".

El acatamiento de esta Resolución y su plena implementación son indispensables para que los países en desarrollo puedan establecer marcos regulatorios de aprobación de medicamentos biológicos y biotecnológicos libres de la influencia parcializada de la industria farmacéutica internacional y dirigidos a estimular el acceso a productos de calidad y asequibles, incluidos los biogenéricos, como lo exigen las necesidades de salud pública.

Para mayor preocupación, la injerencia indebida de la industria farmacéutica internacional no se limita al ámbito sanitario. Según la OMS, cuatro acuerdos comerciales de la Organización Mundial de Comercio (OMC), que fue creada en 1994 por fuera del sistema de Naciones Unidas mediante el acuerdo de Marrakech, revisten especial importancia para el ámbito de la salud: l Acuerdo General sobre el Comercio de Servicios (AGCS) y los Acuerdos sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias, sobre Obstáculos Técnicos al Comercio y sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC). (Organización Mundial de la Salud, 2005). Nos centraremos aquí en el análisis de los dos últimos.

Tanto el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, como el ADPIC son vinculantes para todos los países miembros de la Organización Mundial del Comercio.

El Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio busca garantizar que los reglamentos técnicos y las normas, así como los procedimientos de prueba y certificación, no creen obstáculos innecesarios al comercio, pero al mismo tiempo reconoce a los Miembros el derecho de aplicar medidas para lograr objetivos legítimos de política, como la protección de la salud y la seguridad humanas o la preservación del medio ambiente.

Al buscar que los reglamentos técnicos y las normas no generen obstáculos al comercio, mediante la armonización de la normatividad internacional, se han generado tensiones sobre la manera como se determina si cada una de ellas se requiere o no para la protección de la salud y la seguridad humanas o para la preservación del medio ambiente.

En contra del espíritu de este acuerdo, la industria farmacéutica agrupada en PhRMA ha impulsado dentro de la OMC y en los tratados comerciales que posteriormente se han suscrito, la idea de que si una norma obedece a estándares internacionales, no se deben cuestionar los estándares, y que cualquier variación de estos se considera un obstáculo técnico al comercio (RAND Science and Technology, 2004).

Otro elemento de preocupación mayor son las disciplinas de protección de la propiedad intelectual que se incorporaron en la agenda comercial de Estados Unidos y en el escenario internacional en respuesta a un gran esfuerzo de cabildeo de las grandes compañías farmacéuticas. Estas, junto con otros sectores, aprendieron rápidamente a presionar el establecimiento por doquier de tales disciplinas, alegando que son necesarias para incentivar la innovación y proteger las inversiones, lo que ha contribuido a convertirlas en grupos dominantes cerrados, que operan más allá de las fronteras de sus países de origen para controlar la producción y el mercado farmacéutico (Drahos, 2004).

Para lograrlo, inicialmente abogaron por la enmienda de la Sección 301 original de la Ley de Comercio de EE.UU. de 1974, para enfrentar lo que a su juicio constituía una falta de observancia de los acuerdos comerciales internacionales, especialmente del GATT, a través de una disposición en la que se autorizaba al Presidente de los EE.UU. a adoptar medidas económicas en contra de países que se estimaba restringían el comercio estadounidense, especialmente en el ámbito del Sistema Generalizado de Preferencias (SGP), con fundamentos definidos exclusivamente por el gobierno de los EE.UU.

Algunas grandes corporaciones que habían participado en el diseño de este mecanismo reservaron para sí mismas una amplia injerencia a través del Comité Asesor en Política Comercial y Negociaciones para el GATT y abogaron por imprimir un enfoque más global al modelo de protección de la propiedad intelectual de ese país para exportarlo especialmente hacia los países en desarrollo. Esto desembocó en la inclusión del tema de la PI en las negociaciones de la Ronda Uruguay en 1986 y en la adopción del Acuerdo sobre los ADPIC como un acuerdo vinculante.

La Sección 301 fue modificada en varias oportunidades a instancias de las industrias estadounidenses principalmente, hasta la expedición en 1988 del artículo especial 301, mediante el cual se crea un instrumento legal en manos del Representante Comercial de Estados Unidos (USTR por su sigla en inglés), para que efectúe una revisión anual de las prácticas y políticas de los países en materia de propiedad intelectual.

Con base en estos informes, los países que no satisfacen las expectativas del Gobierno estadounidense, se ubican en una de las siguientes listas: de observación, observación prioritaria, y país extranjero prioritario. En cada una de ellas se pueden iniciar averiguaciones adicionales y los países clasificados corren el riesgo de que les sean suspendidos beneficios comerciales tales como el Sistema General de Preferencias, el o la aplicación de sanciones comerciales, o la sujeción del caso al sistema de solución de controversias de la OMC.. (Escudero & Roffe, 2012).

El artículo especial 301 de la Ley de Comercio de Estados Unidos, lejos de ser derogado en el momento de la entrada en vigencia del ADPIC, acuerdo en el que se establecieron unos mínimos de protección de la propiedad intelectual en consonancia con las aspiraciones de la industria farmacéutica multinacional, opera hoy en paralelo, no sólo con dicho acuerdo, sino con un sinnúmero de acuerdos comerciales en los que se sigue presionando la ampliación del número de productos que es posible proteger, las disciplinas de protección, los tiempos, así como la disminución de la capacidad de los estados para limitar los privilegios a este sector industrial (Vidal, 2011)

Las particulares interpretaciones de la industria farmacéutica multinacional con presencia en Colombia y su voluntad para presionar al Gobierno colombiano para que se adecúe a su voluntad, se pueden observar año tras año en el informe al Representante Comercial de Estados Unidos, que en su versión más reciente enfatiza la oposición cerrada a la adopción de una regulación pro competitiva para los medicamentos de origen biológico (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2014).

La alta injerencia de la industria farmacéutica multinacional en la elaboración de los estándares técnicos, en la fijación de las agendas comerciales y en la negociación, seguimiento e interpretación de los acuerdos por fuera de los escenarios multilaterales, así como la clara intención de vincular el tema de obstáculos técnicos al comercio con el de propiedad intelectual, evidente en el informe de PhRMA en el marco del artículo especial 301, constituye un conflicto de

intereses que pone en peligro la capacidad de los Estados en general y de Colombia en particular para respetar, proteger y cumplir el derecho a la salud de las personas.

Igualmente se soslaya el hecho de que, desde el punto de vista de estas responsabilidades, existen muchos más puntos de acuerdo y posibilidades de construir una agenda conjunta entre las Agencias Reguladoras Nacionales y los Gobiernos, que puntos en discusión, debido a que los problemas que enfrentan los sistemas de salud son compartidos por los países del norte y del sur (Koivusalo, 2009).

En síntesis, las regulaciones de los medicamentos biológicos y biotecnológicos que expidan o modifiquen los países en desarrollo deben desligarse totalmente de la influencia parcializada y carente de rigor científico de las grandes multinacionales farmacéuticas, cuyo único interés es el lucro.

g) El precio de los medicamentos biológicos sí importa

Un común denominador en las discusiones sobre la regulación de biológicos ha sido la renuencia de varios de los agentes involucrados en el debate a abordar el tema del gasto farmacéutico generado por estos medicamentos, bien sea simplemente desconociéndolo o trasladando la carga al Estado u otros actores.

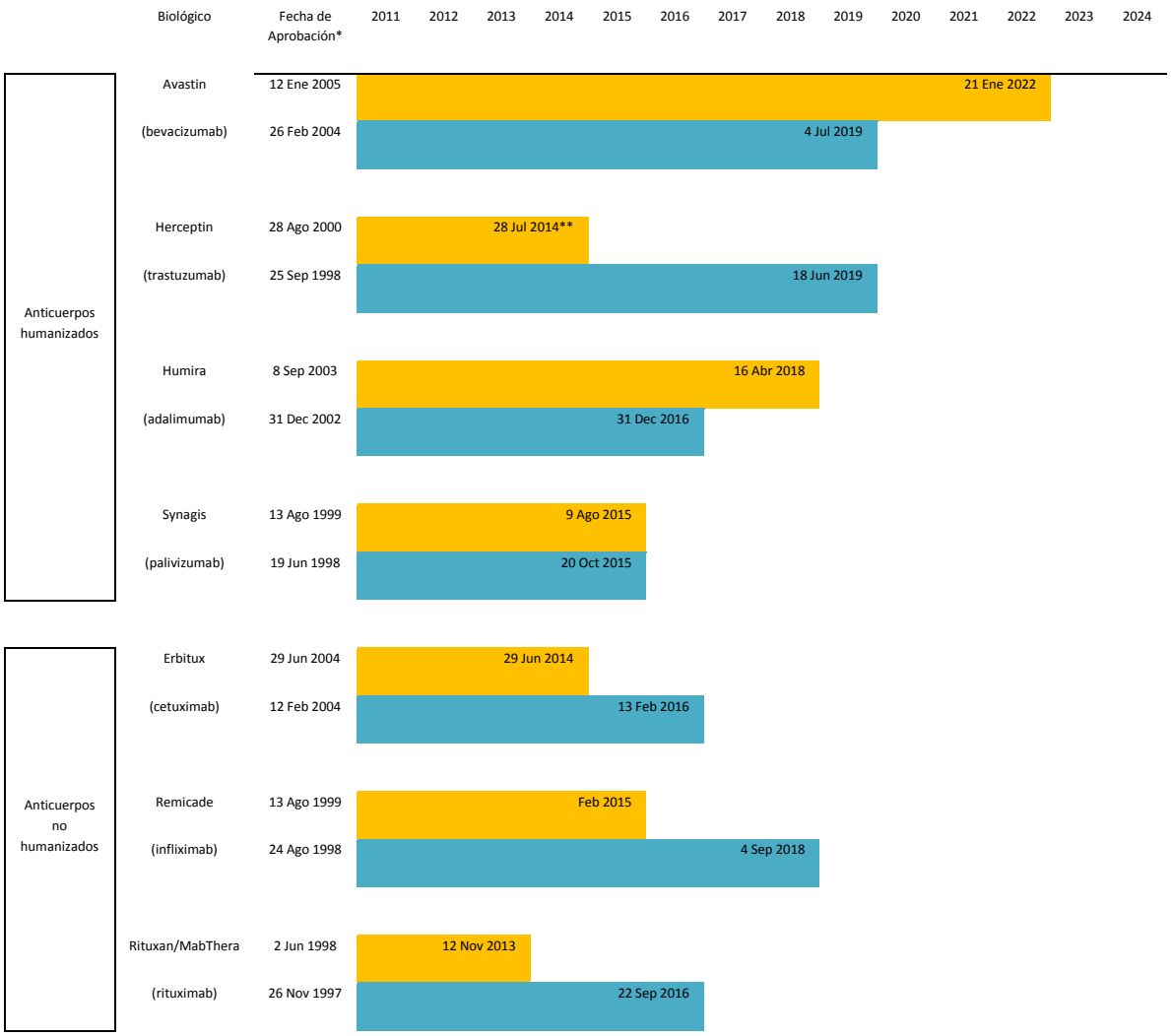
Sin embargo, el tema es de la mayor trascendencia, dado el carácter finito de los recursos y el impacto de la administración de éstos sobre el acceso a los bienes y servicios en salud, por lo que vale la pena revisarlo desde la evolución de la competencia, que es el mecanismo que internacional y nacionalmente ha demostrado ser el más efectivo para bajar los precios de los medicamentos de todo tipo y el gasto en salud.

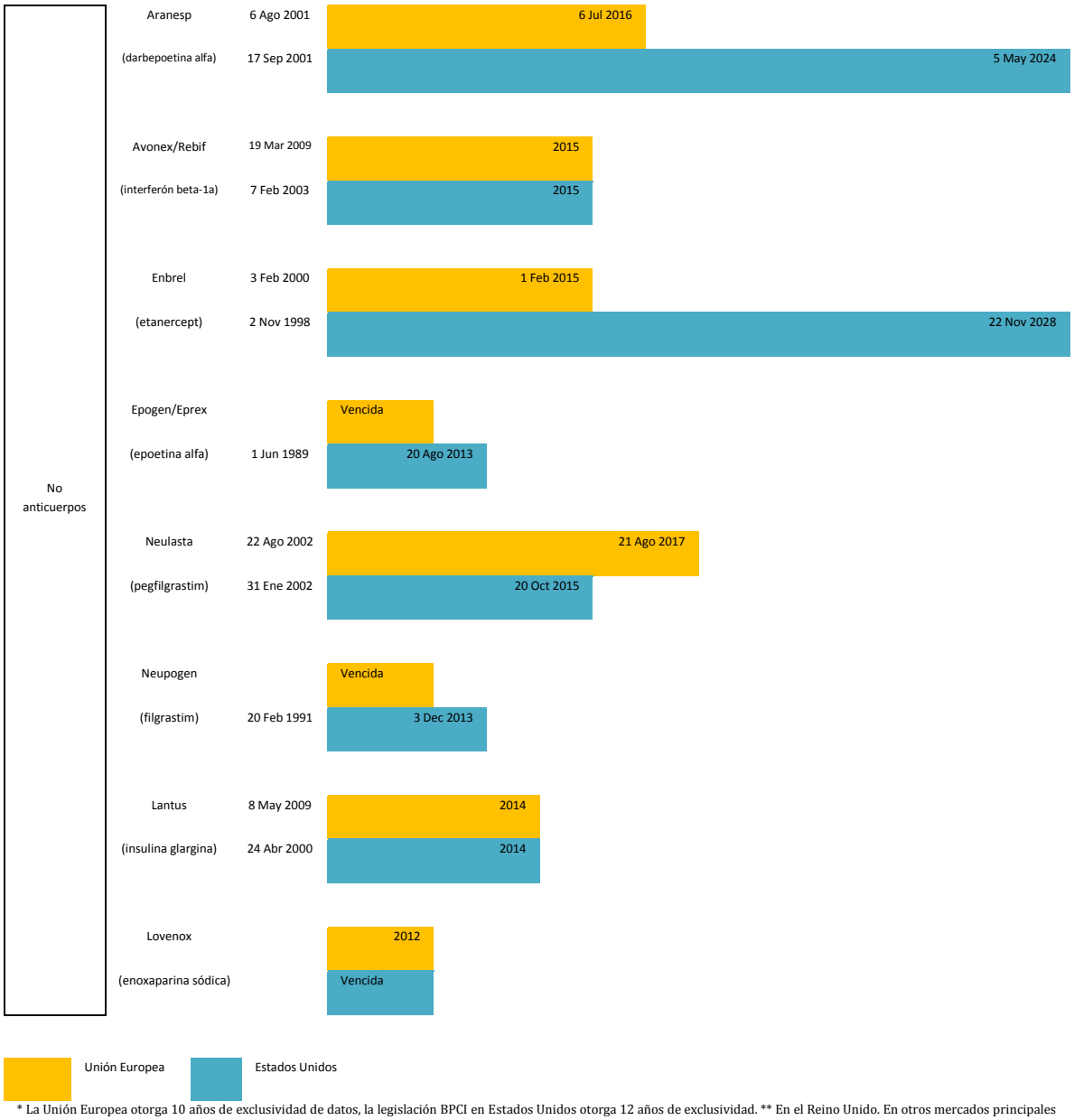
Como es obvio, el momento a partir del cual es posible migrar de un monopolio farmacéutico a un oligopolio o a un mercado competido se da solamente cuando todos los mecanismos de protección del producto pionero garantizados por el gobierno hayan vencido, por lo que las fechas varían de país a país según el número y tipo de mecanismos vigentes y las fechas de concesión de los mismos. Entre los estándares de protección monopólica existentes para los biológicos pioneros se encuentran: (Rader, 2013)

i. Las patentes farmacéuticas, cuyo plazo, como es bien sabido, es normalmente de 20 años;
ii. Los mercados exclusivos garantizados por el Gobierno para medicamentos huérfanos: 7 años en EE.UU. y 10 en la UE, y
iii. La exclusividad de datos de prueba, que en EE.UU. es por 12 años contados a partir de la aprobación del producto, en la UE por 10 y en Colombia por 5.

Como se muestra en la tabla 1, medicamentos biológicos presentes en el mercado, protegidos por patente, gozaron o gozan aún de exclusividad comercial por un determinado período de tiempo y forman parte del grupo de aquellos con ventas ampliamente exitosas, ya sea por volumen o por precio o por ambos factores.

Tabla 1. Fechas de vencimiento de patentes principales de biológicos con ventas ampliamente exitosas.





* La Unión Europea otorga 10 años de exclusividad de datos, la legislación BPCI en Estados Unidos otorga 12 años de exclusividad. ** En el Reino Unido. En otros mercados principales en la Unión Europea sigue hasta 28 Agosto 2015

Nota 1: Datos actualizados el 17 de Enero de 2014; Nota 2: Las fechas de vencimiento de las patentes son sujetas a cambio.

Fuente: (Initiative, 2012)

Como se puede ver en la tabla 2, para el 87% de los productos pioneros en EE.UU. y el 86% en la UE, la fecha de culminación del periodo de protecciones en propiedad intelectual es determinada por el vencimiento de la patente. (Rader, 2013)

Tabla 2. Porcentaje de productos pioneros con patentes expirando después del vencimiento de la protección de datos

Patentes que expiran después de	EE.UU	Unión Europea
Exclusividad de datos	87% (12 años)	86% (10 años)
Exclusividad huérfana	96% (7 años)	96% (10 años)

Fuente: (Rader, 2013)

Adicionalmente, otros factores, tales como la extensión de las patentes a través del patentamiento de cambios menores en productos conocidos, denominada en inglés *evergreening* (perennización), pueden hacer que el mercado exclusivo basado en el patentamiento dure aún más de los 20 años, retrasando así la entrada al mercado de versiones genéricas que pudieran bajar los precios y aumentar el acceso y la cobertura de la población. Para citar unos pocos ejemplos, en Estados Unidos el Aranesp® cuenta con una protección de más de 22 años, el Enbrel® de 30 años y el Intron® A de 34 años (desde su aprobación en 1986 hasta el 2020) (Rader, 2013)

A medida que los privilegios en propiedad intelectual para medicamentos biotecnológicos comienzan a expirar (Initiative, 2012), se abre la posibilidad para que los biogenéricos se puedan producir y comercializar por otras compañías, lo que se traduce, como ocurre con los medicamentos genéricos de origen químico, en una reducción significativa de los costos para los pacientes y para los sistemas nacionales de salud y, por ende, en un incremento en el acceso a medicamentos que salvan vidas. Algunos datos del efecto favorable de la competencia genérica sobre el ahorro y el acceso a medicamentos de síntesis química son:

- La US Government Accountability Office estima que la legislación Hatch-Waxman, la cual estableció una ruta abreviada para los medicamentos de síntesis en 1984, le ahorró al sistema de salud US$1 trillón en 10 años. (Kesselheim., 4 de Febrero de 2014)

- En junio de 2000 los antirretrovirales de primera línea tenían un precio de US$10.439 por paciente por año, tanto en los países industrializados como en los países en desarrollo, lo que hacía que en los segundos el diagnóstico de esta infección fuera una sentencia de muerte. Gracias al ingreso al mercado de versiones genéricas fabricadas en algunos países,

especialmente en la India, entre 2000 y 2010 los precios cayeron dramáticamente, llegando en junio de 2010 a US$67 para los genéricos más económicos, lo que representa una caída del precio superior al 99%. Los precios de los pioneros también disminuyeron notoriamente por virtud de la competencia pero no tanto: en junio de 2010 eran de US$331, superiores a los de los genéricos en un 500% (Holguín, 2014).

- Un estudio realizado en 2012 por las fundaciones Ifarma y Misión Salud, basado en información del IMS y el SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos del Ministerio de Salud de Colombia), concluyó que un año después de que vence la protección de datos del pionero y entran al mercado los genéricos, los precios de éstos son hasta un 10% más bajos que los del pionero, dos años después entre un 13% y un 59% más bajos, y tres años después entre un 35% y un 59% más bajos" (Holguín, 2014).
- Comentario

Efectos similares se registrarán en Colombia el día en que se fabriquen en el país o se importen medicamentos biogenéricos, a pesar de que, como algunos lo consideran, en el campo de los biotecnológicos la diferencia de precio de venta entre el pionero y los biogenéricos no será tan grande como en el caso de los medicamentos de síntesis química, debido a los altos costos de producción de los biotecnológicos. El impacto de la caída de los precios muy posiblemente aumentará a medida que incremente la competencia, tal y como ocurrió con los medicamentos de síntesis química.

Adicionalmente, el elevado costo de los biotecnológicos, que regularme se sitúa entre los 50.000 y los 250.000 dólares por paciente y por año (Federal Trade Commission, 2013), hace que cualquier ahorro que se logre gracias a la competencia genérica sea de cuantía significativa.

Todo lo anterior, ilustra el impacto de los medicamentos biológicos en la sostenibilidad de los sistemas de salud y en la posibilidad económica que tienen los pacientes de acceder a ellos. De allí la importancia de establecer en el país un marco regulatorio de estos medicamentos que asegure la calidad necesaria y la competencia posible, para lo cual es fundamental tanto liberarse del influjo parcializado de la gran industria farmacéutica internacional, como fortalecer la industria farmacéutica nacional y la política de ciencia tecnología e innovación, orientadas hacia medicamentos estratégicos de acuerdo con la Política Farmacéutica Nacional 2012.

SECCION III. Medicamentos biogenéricos: una realidad.

A pesar de que los cambios en las condiciones epidemiológicas y demográficas de la población mundial se presentan como una oportunidad de negocio para la industria farmacéutica por el aumento de la cantidad de personas que requieren de diferentes alternativas terapéuticas para vivir o mejorar su calidad de vida, el modelo de negocio basado en la propiedad intelectual, sobre el que este sector ha florecido, se encuentra en crisis debido a varios factores que están afectando su rentabilidad financiera, como son la expiración de patentes, el avance en la disponibilidad de conocimientos científicos, los avances tecnológicos, la aparición y uso de servicios más costo efectivos, y la gestión de los gobiernos en el intento de controlar el incremento en el gasto farmacéutico vía regulación de precios de medicamentos y el impulso a la competencia.

La realidad es que el lanzamiento al mercado de medicamentos que realmente representen avances terapéuticos importantes para grandes grupos poblacionales se ha convertido en una excepción.

La rentabilidad de estas grandes empresas depende sustancialmente de los ingresos derivados del monopolio comercial sobre productos patentados. El problema para ellas es que las patentes tienen una duración limitada en el tiempo, lo que las obliga a llevar a los mercados nuevos medicamentos que tengan precios similares o superiores a aquellos cuyas patentes van expirando. Si se reduce el tamaño del mercado como consecuencia de la competencia y se quiere conservar el volumen de ventas y utilidades, esto sólo puede lograrse a través de la reducción de los costos y del incremento de los precios.

Las estrategias que las grandes compañías farmacéuticas están desplegando para lograr estos objetivos incluyen recortes de gastos internos, compra y fusión de empresas, investigación y desarrollo de productos que puedan vender monopólicamente a altos precios, abogacía para obtener la aprobación de comercialización en menor tiempo y la maximización de la utilización de los privilegios de propiedad intelectual. Las tácticas incluyen el incremento de los precios al máximo que resistan los mercados, la perpetuación de las patentes (*evergreening*), el lanzamiento de nuevas formas farmacéuticas, la incursión en mercados emergentes y, de manera muy marcada, el bloqueo de la entrada de competidores y la participación en los mercados de genéricos (Research and Markets, 2009).

Adicionalmente, una de las estrategias de negocio más cercanas a los pacientes es la construcción de carteras especializadas por grupos terapéuticos, es decir, medicamentos dirigidos a grupos poblacionales muy pequeños ("medicamentos de nicho"), con precios muy elevados y muy superiores al costo directo de producción, que son sufragados por terceros pagadores y especialmente por el Estado, todo con miras a mantener el retorno económico necesario para conservar el posicionamiento dominante que las ha caracterizado.

Ejemplos de esta estrategia, reseñados por el New York Times, son el tratamiento de cáncer metastásico de seno con el biotecnológico Herceptin® (trastuzumab), cuyo costo es de $37.000 dólares por paciente y por año, el tratamiento de la artritis reumatoide con el biotecnológico Humira® (adalimumab), cuyo costo bordea los $50,000 dólares paciente/año, y el tratamiento de la enfermedad de Gaucher con el medicamento biotecnológico Cerezyme® (imiglucerasa), cuyo costo puede estar en $200,000 dólares paciente/año, con el agravante de que es un tratamiento vitalicio.

El problema social resultante de esta estrategia comercial es tan grave, que en Estados Unidos tan sólo seis medicamentos biológicos consumen el 43% del presupuesto que tiene el "Medicare" Parte B (So AD, 2010). La Comisión Federal de Comercio de los Estados Unidos reporta que actualmente los biológicos consumen aproximadamente el 25% de los US$320 billones gastados anualmente en este país para tratamientos farmacéuticos (Federal Trade Commission, 2013).

Esta situación es económicamente insostenible, ya que coloca a los sistemas nacionales de salud en dificultades para atender al grueso de la población, debido al drenaje de recursos y el costo de oportunidad. Adicionalmente, provoca que el acceso al tratamiento con biológicos se vuelva inalcanzable para los pacientes que los requieren.

Un argumento sobre lo grotesco e inadmisible de esta situación es presentado por un grupo de médicos especializados en la leucemia mieloide crónica, un tipo de cáncer de sangre mortal, quienes expresan en el comentario publicado en *Blood*, la revista de la Asociación Americana de Hematología, que "los precios de los medicamentos utilizados para tratar esta enfermedad son astronómicos, insostenibles e incluso inmorales. Cobrar precios tan altos por medicamentos que son necesarios para mantener con vida a alguien es especulación, semejante a aumentar los precios de productos esenciales después de un desastre natural…Si usted está haciendo 3,000 millones de dólares al año con un medicamento, ¿podría arreglarse con 2,000 millones? ¿Cuándo se cruza la línea entre ganar y

especular con lo esencial?, se interrogó uno de los médicos en una entrevista." (Khor, 2014)

El caso colombiano

Infortunadamente Colombia no es una excepción. En el país la situación del gasto en medicamentos biotecnológicos resulta alarmante. En la actual coyuntura, hay serios indicios de que el alto gasto en que incurre el sistema de salud se pueda explicar mayoritariamente por el gasto en recobros y elevados precios de los medicamentos biotecnológicos (Zapata, Steiner, Bernal, & Castillo, 2012). Así, los recobros, que en el 2005 fueron por $207 mil millones, llegaron en el 2010 a los $2.4 billones. En esos seis años el total de recobros superó los $6 billones y en los dos últimos años (2009 y 2010) superaron los $4.1 billones (Zapata, Steiner, Bernal, & Castillo, 2012).

"Según Salazar (2011), en 2009 el 87% del total del gasto en recobros del FOSYGA correspondió a medicamentos. Para entonces se estimó que un 80% del valor de los conceptos de los Comités Tecnico Científicos (CTC) correspondían a medicamentos no incluidos en el plan de beneficios. De acuerdo con la Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral (ACEMI), la mayoría son medicamentos biotecnológicos; de los 10 principales medicamentos recobrados en valor al FOSYGA en los últimos tres años, 8 son biotecnológicos." (Zapata, Steiner, Bernal, & Castillo, 2012).

Para más detalle, como puede verse en la tabla siguiente, en Colombia en el período 2008-2013 en el nivel hospitalario un puñado de tan solo 10 medicamentos indicados para tratar enfermedades como cáncer, artritis y diabetes registraron ventas por más de 3 billones de pesos, lo que los ubicó en el top diez de la facturación del sector en el país. (Portafolio, 2014)

Tabla 3: Los diez medicamentos hospitalarios más vendidos en Colombia

COLOMBIA: VENTAS DEL 2008 AL 2013 (MILLONES DE PESOS)			
PRINCIPIO ACTIVO	**MARCA**	**LABORATORIO**	**VENTAS**
1. Rituximab	Mabthera	Roche	560,428
2. Adalimumab	Humira 40 mg	AbbVie	413,963
3. Trastuzumab	Herceptin	Roche	406,064
4. Etanercept	Enbrel	Pfizer-Wyeth	316,533
5. Factor VIII complejo coagulante – antiinhibidor	Feiba	Baxter	256,770
6. Infliximab	Remicade	Janssen	241,552
7. Meropenem	Meronem	Astrazéneca	236.355
8. Bevacizumab	Avastin	Roche	230,425

COLOMBIA: VENTAS DEL 2008 AL 2013 (MILLONES DE PESOS)			
PRINCIPIO ACTIVO	**MARCA**	**LABORATORIO**	**VENTAS**
9. Insulina Glargina	Lantus	Sanofi-Aventis	214,649
10. Factor VIIa recombinante	Novoseven	Novo-Nordisk	208,069

Fuente: Observamed

Esos productos, fabricados por ocho laboratorios multinacionales, están a la vanguardia de la medicina biotecnológica y por sus características monopólicas tienen precios elevados. Roche, la farmacéutica suiza, aparece con tres medicamentos en ese exclusivo listado, con ventas cercanas a 1,2 billones de pesos entre el 2008 y el 2013; es decir, generaron más de la tercera parte de la facturación total de la compañía.

"Boom" en la fabricación de biogenéricos

Dentro de este contexto y debido al alto costo de algunos tratamientos, el acceso limitado a medicamentos biotecnológicos constituye una necesidad médica no cubierta en prácticamente todos los países (Steven Koslowski, 2011) (Purvis, Federal Trade Commission); (Leicher, Noviembre 15 2013)

Una manera de comprobada efectividad para mejorar los niveles de acceso a los biotecnológicos y posibilitar un uso más racional del dinero invertido en salud lo ofrecen los biogenéricos, los cuales ya han empezado a desarrollarse y en algunos casos a fabricarse y comercializarse, gracias al vencimiento de las patentes de los primeros pioneros (Zapata, Steiner, Bernal, & Castillo, 2012).

El primer biogenérico en entrar al mercado fue la somatropina humana recombinante, la cual fue autorizada en la Unión Europea en el 2006 (Esteban, 2006) y actualmente se comercializa en la unión Europea, Estados Unidos, Australia y Japón. Desde entonces más de una docena de biogenéricos han sido aprobados (entre ellos epoetin alfa -2007- y filgrastim -2008-) y muchos más se encuentran en proceso de desarrollo. Véase una lista en la tabla 4.

Tabla 4: Productos o clases de medicamentos recombinantes de alto impacto, con sus ventas mundiales en billones de dólares y productos biogenéricos en desarrollo

PRODUCTO O CLASE DE PRODUCTO	VENTA (US $ BILLONES)	BIOGENÉRICOS
Humira (adalimumab)	$ 9,27	13
Remicade (infliximab)	$ 8,90	9
Enbrel (etarnecept)	$ 7,87	21
Rituxan (rituximab)	$ 7,29	30
Herceptin (transuzumab)	$ 6,40	24

PRODUCTO O CLASE DE PRODUCTO	VENTA (US $ BILLONES)	BIOGENÉRICOS
Lantus (insulin glargine)	$ 6,40	5
Avastin (bevazizumab)	$ 6,26	14
Neulasta (pegfilgrastim)	$ 4,10	14
Lucentis (ranibizumab)	$ 3,72	2
Aranesp (dabepoetin alfa)	$ 3,00	4
Epogen / Procit (epoetin alfa)	$ 3,73	69
Novoseven (factor VII coagulación)	$ 1,50	8
Neupogen (filgrastrim)	$ 1,44	52
Insulina y análogos		40
Factor de Necrosis tumoral (Mabs/inhibidores)		44
Interferones (alfa)		55
Interferones (beta)		23
Somatotropina		28
Factor VIII		4
Mabs y fragmentos de anticuerpos		145
Proteínas target Cancer (No Mab)		264
Mabs target Cancer		77

Fuente: (Rader, 2013). Adaptación propia

Si se tiene en cuenta que en algunos de estos productos el margen de beneficios (relación costo de producción/precio de venta) es muy amplio, puede afirmarse sin temor a equivocación que la posibilidad de bajar los precios de los biotecnológicos mediante el fomento de los biogenéricos es muy grande. Como se puede ver en la tabla siguiente, para un grupo de 8 biotecnológicos el promedio de la relación costo/precio es de 2.3%, con valores en un rango que va desde 0,7% hasta 4,4%. Esta información es un contundente incentivo a los tomadores de decisiones para promover y adoptar cuanto antes las medidas sanitarias que promuevan la competencia (Schellekens, 2012).

Tabla 5: Promedio de la relación costo/precio para 8 medicamentos biotecnológicos

NOMBRE COMERCIAL EEUU	PRECIO (USD)	PRECIO/GRAMO (USD)	COSTO DE PRODUCCIÓN/GRAMO [Se asume una producción de 2g/L] (USD/gr)*	COSTO/PRECIO*
Avastin	687/100 mg	6875	188	2.7%
Enbrel	243/25mg	9720	428	4.4%
Remicade	784/100mg	7840	188	2.4%
Humira	1816/40mg	45400	308	0.7%
Rituxan	675/100mg	6750	188	2.8%

Herceptin	3331/440mg	7570	126	1.7%
Erbitux	600/100mg	6000	188	3.1%
Soliris	5122/300mg	17073	135	0.8%
PROMEDIO	**1657**	**12877**	**231**	**2.3%**

Fuente: Bernstein analysis, market data: *Nota: Los costos de propiedad intelectual no están incluidos en el cálculo de costo. El objetivo del análisis es mostrar el mercado desde el punto de vista de los medicamentos de entrada subsecuente

En cuanto al futuro de estos medicamentos, en el 2011 el Instituto de Información sobre Biotecnología (BII) comenzó un esfuerzo dirigido a procesar información detallada sobre las tendencias mundiales en el desarrollo de estos productos. Así, como puede leerse en la tabla siguiente (Rader, 2013), las 13 compañías con los portafolios más grandes de biogenéricos en desarrollo totalizan 178 productos. Conviene aclarar que esta lista no es exhaustiva, ya que faltan datos de otras compañías.

Tabla 6: Compañías con los portafolios más grandes en biogenéricos

Compañía	Productos
Harvest Moon Pharmaceuticals USA, Inc	28
Bioxpress therapeutics S.A.	19
Inbiopro solutions pvt Ltd.	14
Biocon Ltd	14
Mylan Labs.	13
Bios Sidus S.A.	12
AXXO GmbH	12
Green Cross Corp.	11
Dong a Pharmaceutical	11
Bioton S.A.	11
LG life sciences Ltd.	10
Chemo group (Grupo Insud)	10
Amega Biotech	10

Fuente: (Rader, 2013). Adaptación propia

Como se ve, el mercado mundial de biogenéricos no sólo ya ha comenzado su crecimiento, sino que las perspectivas comerciales son altamente promisorias, desde luego que en los próximos años un número importante de productos entrarán al mercado, una vez venzan las patentes de los pioneros.

En cuanto a proyecciones del tamaño del mercado para biogenéricos y comparaciones con el actual, se encuentran en la literatura diferentes datos suficientemente ilustrativos:

Por un lado, para IMS, como se informó en la Introducción, mientras en el 2007 el mercado mundial de estos productos era de sólo medio billón de dólares, en 2012 registró 2,4 billones y en 2020 ascenderá a entre 10 y 25 billones, dependiendo del número de productos que ingresen al mercado, especialmente en Estados Unidos, donde se consume la mitad de los biológicos que se producen en el mundo (Rickwood & Di Biase, 2013).

Según el Instituto de Investigación Económica de Samsung (SERI), el mercado biofarmacéutico alcanzará en el 20120 $260 billones, de los cuales $90,5 billones (la tercera parte) serán biogenéricos.

Que el país logre empezar a participar en este mapa mundial de crecimiento científico-tecnológico y, por ende, de desarrollo industrial y seguridad sanitaria, depende en alto grado de la política que el Gobierno adopte en todo lo concerniente a estos medicamentos, comenzando por la reglamentación del registro sanitario de manera tal que estimule la calidad y la competencia.

De adoptarse una normativa de regulación de biotecnológicos y de protección de propiedad intelectual que favorezca primero la salud de la población y el acceso a medicamentos, y segundo la sostenibilidad del sistema de salud, es indudable que los biogenéricos generarán grandes ahorros al sistema de salud.

Según un estudio de Express Scripts, enfocado en 11 productos de referencia, la entrada al mercado de los biogenéricos significarán a Europa en el 2015 ahorros en el gasto farmacéutico de un 30% y a los EE.UU. en el 2024 ahorros acumulados de US$250 billones (Miller, 2014).

Conclusión

De lo dicho en este apartado se deduce la oportunidad y la urgencia de que el Gobierno colombiano tome todas las medidas necesarias para facilitar el acceso a los medicamentos biológicos y biotecnológicos a toda la población que llegue a requerirlos, la principal de las cuales consiste en el estímulo a la competencia, a fin de bajar los precios de venta y el gasto en salud. El establecimiento de una reglamentación que combine calidad y competencia mediante la aprobación de biogenéricos a través de una vía abreviada, es una pieza clave de este reto sanitario.

CONCLUSIONES Y RECOMEDACIONES

i. Los medicamentos biotecnológicos constituyen el segmento del mercado farmacéutico que más crece en Colombia y en el mundo. Se trata de productos novedosos, caracterizados por un altísimo precio, que se soportan mediante un marketing intenso (que exagera sus beneficios y minimiza sus riesgos) y una serie de esfuerzos por obtener exclusividad en el mercado o reducciones importantes en las posibilidades de competencia.

   Uno de los mecanismos para limitar la competencia o conseguir la exclusividad es el de posicionar la necesidad de una regulación específica para este tipo de productos, que, con diferentes argumentos, desemboque en que se limite o excluya la posibilidad de que existan productos competidores, es decir biogenéricos.

   Se han presentado argumentos que generalmente tienen una apariencia científica de aceptación general, a la que se atribuyen consecuencias inapropiadas e incoherentes. Por ejemplo se argumenta malintencionadamente que, como se trata de moléculas mucho más grandes y mucho más complejas, no es posible obtener copias idénticas ni conocer completamente su estructura, o, también tendenciosamente, que mínimas modificaciones en el proceso de producción llevan a diferencias relevantes en seguridad y eficacia.

   Ningún sacrificio en calidad es aceptable, como tampoco son aceptables regulaciones pro-monopólicas con argumentos técnicos débiles.

ii. Los biotecnológicos son un subgrupo de medicamentos biológicos constituido por ingredientes farmacéuticos activos de diversos tipos, que en casos como el de las vacunas no pueden ser identificados como una entidad química, pero en otros, como el de las hormonas o los anticuerpos monoclonales, pueden ser plenamente caracterizados mediante la utilización de un conjunto de métodos analíticos ampliamente específicos que permiten determinar, con la exactitud y precisión requeridas, las características relevantes para garantizar la seguridad y la eficacia de las materias primas y los productos terminados.

Estas características pueden ser traducidas en especificaciones de calidad, aplicables a todos los productos que contengan un ingrediente activo farmacéutico determinado, sobre el cual se conozcan los riesgos y beneficios de su utilización mediante un proceso de evaluación preclínico y clínico, con miras a su utilización terapéutica en unas indicaciones definidas.

Por lo tanto, el argumento de la complejidad de estos productos como impedimento para su caracterización y como justificación para el bloqueo de la fabricación y comercialización de biogenéricos, es falso.

iii. La posibilidad de usar una vía abreviada para el registro de los medicamentos cuya caracterización mediante métodos analíticos ya es posible, como es el caso de algunos anticuerpos monoclonales, es válida, al igual que su abordaje como genéricos.

iv. Las especificaciones de calidad de los ingredientes farmacéuticos y de los productos terminados tienen como objetivo asegurar su eficacia y seguridad mediante el cumplimiento de unos criterios objetivamente seleccionados, que son complementados con unas exigencias que los fabricantes deben cumplir en el proceso de fabricación, conocidas como "buenas prácticas de manufactura". Estas son tan importantes para los medicamentos biológicos, incluidos los biotecnológicos, como para el resto de tipos de medicamentos, con el objetivo de asegurar la reproducibilidad de los resultados del proceso de fabricación, así como la disminución al mínimo de las probabilidades de errores o confusiones durante el mismo, teniendo en cuenta que, como se explicó atrás, en cualquier actividad productiva "el proceso es el producto".

v. La idea de asegurar resultados en salud en el tratamiento con medicamentos biológicos o de cualquier otro tipo mediante la intercambiabilidad, con un enfoque centrado en los productos, en el que se pretende asegurar que todos los que contienen un mismo IFA en el mercado son exactamente iguales, es un abordaje posible pero limitado, concebido para bloquear la competencia y segmentar los mercados. Otros abordajes más integrales, centrados en el paciente, con un concepto de sustituibilidad más amplio y que consideran elementos como la variabilidad interindividual y las condiciones específicas de cada tratamiento, han sido usados con éxito en todo el mundo y deben ser parte de las políticas

orientadas a evitar los obstáculos técnicos al comercio. La exigencia de pruebas clínicas innecesarias encarece el producto, desacelera la entrada de la competencia y reduce la posibilidad de obtener resultados en salud favorables.

vi. Debido al costo exorbitante de los tratamientos, los biotecnológicos tienen alto impacto en la sostenibilidad del sistema nacional de salud y en la posibilidad real que tienen los pacientes de acceder a ellos. De allí la importancia de establecer una regulación de estos productos que, garantizando la calidad, favorezca el acceso. Sin ésta, resultarían insuficientes los esfuerzos realizados por el Gobierno para controlar los precios de los medicamentos y los recobros de los productos de alto costo, la mayoría de los cuales son biotecnológicos.

vii. En este mismo orden de ideas y en desarrollo de la obligación estatal de respetar, proteger y cumplir el derecho a la salud de las personas, el gobierno debe exigir un marco de eficiencia a la industria farmacéutica denominada de investigación, lo que implica, entre otras consecuencias, que revele adecuadamente sus costos de producción y explique las descomunales diferencias entre estos y los precios finales de los medicamentos biotecnológicos.

viii. Las políticas de propiedad intelectual existentes en los países industrializados, especialmente en Estados Unidos, han sido muy favorables para las grandes industrias farmacéuticas de todo el mundo y sus países de origen pero perjudiciales para el resto de la humanidad. Estas políticas se han combinado con las normas en materia sanitaria, con un alto grado de injerencia de la industria en ambos terrenos, y han permitido construir un modelo que se pretende exportar a los demás países por la vía de los estándares técnicos internacionales y de las normas de propiedad intelectual contenidas en el ADPIC y en los tratados comerciales subsecuentes, lo que constituye un claro conflicto entre el interés particular de un sector por su crecimiento sostenido, y el derecho de la sociedad a satisfacer sus necesidades en salud.

En el caso de los medicamentos biotecnológicos, las tensiones se han agudizado, debido al enfrentamiento entre la posibilidad de perpetuar

márgenes de lucro exorbitantes y el impacto generado por los altos precios de estos medicamentos sobre el acceso a los mismos y sobre la viabilidad financiera de los sistemas nacionales de salud. Estos impactos financieros y sanitarios sobre la sociedad ponen en entredicho la capacidad para atender las necesidades en salud no sólo de quienes requieren tales productos, sino del conjunto de la población, por el costo de oportunidad que representan.

En este contexto, el decreto regulatorio que expida el Gobierno colombiano debe estar acompañado de una cuidadosa evaluación de los estándares internacionales concebidos para beneficio exclusivo de la gran industria y centrarse en el pleno aprovechamientos de los progresos científicos y técnicos logrados en la materia para ponerlos al servicio de la sociedad.

Lo anterior supone una articulación de los agentes que están manejando el tema regulatorio con los encargados de los asuntos comerciales (Propiedad Intelectual, Obstáculos Técnicos al Comercio y Protección a los Inversionistas, entre otros), a fin de evitar que los beneficios potenciales emanados de las acciones de unos sean neutralizados por los efectos negativos de las decisiones de otros.

ix. La postura del Ministerio de Salud de Colombia en relación con la regulación de medicamentos biológicos y biotecnológicos tiene una base científica y técnica sólida, que permite cumplir el doble objetivo de calidad y competencia mediante el establecimiento de una vía abreviada para la evaluación de medicamentos biogenéricos.

En este panorama, el Gobierno Nacional debe perseverar en el camino de su sustentación técnica y la diplomacia farmacéutica para cumplir con sus obligaciones en el campo de los derechos humanos fundamentales, y proceder a la expedición del decreto sin más dilaciones, como culminación de un proceso que ha tomado al menos 3 años. La salud no es solo un derecho fundamental sino un tema de seguridad nacional y, por lo tanto, debe prevalecer sobre los interés particulares causantes de los retrasos, frente a los cuales hay unos pocos ganadores: las grandes multinacionales farmacéuticas fabricantes de los biotecnológicos pioneros, y un gran perdedor: el pueblo colombiano.

x. La defensa simultánea de la calidad y la competencia cuenta con el respaldo de la Asamblea Mundial de la Salud 2014, como se deduce claramente de la

aprobación de la Resolución WHA 67.21, en la que se pide a la Directora General de la OMS actualizar las directrices de 2009, teniendo en cuenta los avances tecnológicos para la caracterización de los productos bioterapéuticos, y se insta a los Estados Miembros a establecer marcos normativos de autorización, con miras a atender las necesidades de salud pública en materia de productos biotecnológicos y a promover el acceso a productos que sean asequibles, seguros, eficaces y de calidad. Este llamado de la AMS refuerza el carácter de urgencia que tiene la expedición de un decreto regulatorio que asegure la calidad necesaria y la competencia posible.

xi. La Ley Hatch-Waxman ilustra la posibilidad y el deber que tienen los Estados de reducir los obstáculos técnicos con miras a favorecer la competencia en el mercado farmacéutico y así facilitar un amplio acceso por parte de la población a tecnologías sanitarias existentes. En el caso de los medicamentos biológicos y biotecnológicos, la oportunidad de reducir obstáculos técnicos innecesarios a través de una regulación favorable a la competencia debe complementarse con una política que fomente el desarrollo de la industria nacional farmacéutica (de medicamentos pioneros y genéricos), tal como lo hicieron en el pasado los países desarrollados, tras reconocer éste como un factor clave para la seguridad sanitaria de las naciones que se puede apoyar, entre otros, con un respaldo a la transferencia de tecnología.

También debe complementarse con un programa tendiente a integrar los esfuerzos dirigidos a solucionar las necesidades sanitarias del país con el diseño e implementación de una política de ciencia, tecnología e innovación.

Finalmente, debe ser acompañada del fortalecimiento del INVIMA, como lo prevén las estrategias trazadas en la Política Farmacéutica Nacional 2012.

Bibliografía

Abraham, J. (2002). The pharmaceutical industry as a political player. *The Lancet , 360* (9344), 1498-1502.

Academia Nacional de Medicina. (25 de Junio de 2008). *Regulación de producción y vigilancia de biofármacos.* (Federación Médica Colombiana, Ed.) Recuperado el 17 de Marzo de 2012, de http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/BiofarmacosPRESENTACIONES.pdf

Arboleda, J. C. (Octubre de 2008). *Periódico El Pulso*. Recuperado el 16 de abril de 2014, de http://www.periodicoelpulso.com/html/0810oct/general/general-08.htm

Asamblea Mundial de la Salud. (2014). Resolución WHA67.21. *Resolución WHA67.21.* Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud.

Bhopale, G. M., & Nanda, R. K. (2005, August 25). Recombinant DNA protein expressions products for human therapeutic use. *Current Science* , Vol.89 No.4.

Biocat. (2009). *Biocat*. Recuperado el 28 de Abril de 2014, de Mercado global (biotecnología roja o sanitaria): http://www.biocat.cat/es/mercado-global-biotecnologia-roja-o-sanitaria

Cipolle, R., Strand, L., & Morley, P. (2000). El ejercicio de la atención farmacéutica. Madrid, España: Mc Graw-Hill.

Congreso de Colombia. (19 de 01 de 2011). Ley 1438. *(47.957)* . Bogotá, Colombia: Diario oficial.

Consejo Nacional de Política Económica y Social. (30 de Agosto de 2012). Documento CONPES Social 155. *Política Farmacéutica Nacional* . Bogotá, D.C., Colombia: Imprenta Nacional.

Correa, C. M. (2002). *Protección de los datos presentados para el registro de productos farmacéuticos.* Ginebra, Suiza: South Centre.

Dagron, S. (2012). Global Harmonization through public-private partnership: The case of pharmaceuticals. Roma, Italia: IRPA GAL Working Paper.

De Stefano, A., Hernandez Cardozo, A., Moore, K., Morris, T., Pappa, H., & Tirumalai, R. (2012). The U.S. Pharmacopeia responds to changing needs of pharmaceutical manufacturing. *Pharmaceutical Engeenering , 32* (2).

Drahos, P. (30 de September de 2004). *The Corner House.* Recuperado el 13 de Febrero de 2014, de Who owns the knowledge economy?: Political organization behind the TRIPS: http://www.thecornerhouse.org.uk/resource/who-owns-knowledge-economy

Escudero, S., & Roffe, P. (2012). La Sección Especial 301 y Súper 301 de la Ley de Comercio de EE.UU.: la situación de los países de América Latina. *Puentes , 13* (4), 23-26.

Esteban, Ó. (23 de Abril de 2006). *El Global.net*. Obtenido de Luz verde al primer fármaco biológico genérico en la UE: http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/articulo.aspx?idart=195089&idcat=505&tipo=2

Esteva de Sagrera, J. (2005). *Historia de la farmacia: los medicamentos, la riqueza y el bienestar.* Barcelona, España,: Masson S.A.

Federal Trade Commission. (2013). Impact of Recent Legislative and Regulatory Naming Proposals on Competition. *Public Workshop: Follow-On Biologics.* Washington.

Federal Trade Commission. (15 de November de 2013). *Public Workshop: Follow-On Biologics: Impact of recent legislative and regulatoriy naming proposals on competition*. Obtenido de Notice of workshop an request for comments: http://www.ftc.gov/news-events/events-calendar/2014/02/follow-biologics-workshop-impact-recent-legislative-regulatory

Federal Trade Commission. (15 de Nov de 2013; 78(221):68840-68845.). *Public Workshop: Follow-On Biologics: Impact of Recent Legislative and Regulatory Naming Proposals on Competition*. Obtenido de Federal Register: http://www.ftc.gov/policy/federal-register-notices/public-workshop-follow-biologics-impact-recent-legislative

Genovesi, M., Lopez, A., Perez, J. C., Roffe, P., Vidal Quadras, M., Vivas, D., y otros. (2013). *Propiedad Intelectual, competencia y aspectos regulatorios del medicamento.* Bogotá, Colombia: Grupo editorial Ibañez.

Gopakumar , M., & Shashikant, S. (2010). *Unpacking the issue of counterfeit medicines.* TWN.

Grupo consultivo de expertos en investigación y desarrollo. (2012). *Grupo consultivo de expertos en investigación y desarrollo: financiación y coordinación.* Ginebra,Suiza: Asamblea Mundial de la Salud.

Holguín, G. (2014). *La Guerra contra los genéricos – un crimen silencioso.* Bogotá: [Libro en impresión].

ICH Guideline Index. (2014). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Guidelines_Index.pdf.

IMS Health. (2011). *Shapping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape.* Londres.

Initiative, G. O.–G. (29 de Jun de 2012). *US$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020.* Recuperado el 28 de Abril de 2014, de http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020

International Conference on Harmonisation. (2014). *Organization of ICH.* Obtenido de http://www.ich.org/about/organisation-of-ich.html

IOM [Institute of Medicine]. (2009). Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice. Washington D.C.: The National Academies Press.

Kesselheim, A. (4 de Febrero de 2014). Lessons for Follow-On biologics from small molecule Drugs. *Foro de la Federal Trade Commission "Public Workshop: Follow-On Biologics: Impact of recent legislative".* Harvard Medical School.

Khor, M. (7 de Marzo de 2014). *El cáncer y el precio de los medicamentos.Red Tercer Mundo. 153.* . Obtenido de http://medicamentos-comunidad.blogspot.com/2014/03/el-cancer-y-el-precio-de-los.html

Kimbrel, A. (1993). *The human body shop: the engineering and marketing of life.* Nueva York: Harper Collins.

Koivusalo, M. (2009). *Common health policy interest between North and South in pharmaceutical policy and global public policies.* Innovation, Knowledge and Development Research Centre.

Lawrence k., A. (30 de October de 1982.). A new insulin given approval for use in u.s. *New York times* .

Leicher, B. A. (Noviembre 15 2013). Foro Federal Trade Commission: Impact of recent legislative and regulatory naming proposals on competition. *Anti-competitive deterrents to Investment and Innovation in Biosimilars and Interchangeable biologics*, (págs. 78 (221): 68840-68845).

Locatelli, F., & Roger, S. (2006). Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrology Dialysis Transplantation , 21* (5), V13-V16.

Midha, K., & McKay, G. (2011). Bioequivalence; Its History, Practice, and Future. *The AAPS Journal , 11* (4).

Miller, S. (2014). Foro de la Federal Trade Commission "Public Workshop: Follow-On Biologics: Impact of recent legislative and regulatory naming proposals on competition. *Customer Perspective on Biosimilars.* Wasington: Express Scripts, hecha el 4 de Febrero de 2014.

Ministerio de Relaciones Exteriores, República de Colombia. (17 de Junio de 2014). *Cancillería*. Recuperado el 17 de Junio de 2014, de Organismos multilaterales: http://www.cancilleria.gov.co/international/multilateral

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia - Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. (2014). Política de Regulación de Precios de Medicamentos. *Política de Regulación de Precios de Medicamentos.* Bogotá.

Ministerio de Salud y Protección Social, R. d. (2014). *Consulta Pública proyecto de decreto registro y vigilancia de medicamentos de origen biológicos y biotecnológicos*. Recuperado el 10 de abril de 2014, de http://www.minsalud.gov.co/Paginas/Consulta-P%C3%BAblica-proyecto-de-decreto-registro-y-vigilancia-de-medicamentos-de-origen-biol%C3%B3gicos-y-biotecnol%C3%B3gicos.aspx

Naciones Unidas. (1992). *Convenio sobre la Diversidad Biológica.* Recuperado el 17 de Marzo de 2012, de http://www.cbd.int/doc/legal/cbd-es.pdf

OMC. (1994). *Organización Mundial del Comercio.* Obtenido de Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio: http://www.wto.org/spanish/docs_s/legal_s/27-trips.pdf

Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. (2014). *Qué es la propiedad intelectual*. Recuperado el 1 de Junio de 2014, de http://www.wipo.int/about-ip/es/

Organización Mundial de la Salud. (Noviembre de 2012). *Centro de Prensa.* Recuperado el 12 de Septiembre de 2013, de Notas descriptivas: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs323/es/

Organización Mundial de la Salud. (2005). Comercio internacional y salud. Ginebra, Suiza: OMs.

Organización Mundial de la Salud. (2001). Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. *Boletín de Medicamentos Esenciales , 30*, 9-10.

Organización Mundial del Comercio. (2014). *Entender la OMC*. Recuperado el 27 de mayo de 2014, de información básica Los años del GATT: de La Habana a Marrakech : http://www.wto.org/spanish/thewto_s/whatis_s/tif_s/fact4_s.htm

Organización Mundial del Comercio. (2014). *Entender la OMC: Los Acuerdos*. Recuperado el 8 de Junio de 2014, de Normas y seguridad: http://www.wto.org/spanish/thewto_s/whatis_s/tif_s/agrm4_s.htm#trs

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America . (2014). *Intellectual Property Protections Are Vital to Continuing Innovation in the Biopharmaceutical Industry*. Recuperado el 6 de Junio de 2014, de Intellectual Property: http://www.phrma.org/innovation/intellectual-property

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. (2008). *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*. Obtenido de Biotechnology Medicines in Development Report: www.phrma.org/sites/phrma.org/files/attachments/Biotech%202008.pdf]

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. (Febrero de 2014). *Special 301 submission 2014*. Recuperado el 18 de Abril de 2014, de PhRMa: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2014-special-301-submission.pdf

Portafolio. (5 de Junio de 2014). Los diez medicamentos más vendidos en Colombia. *Portafolio* .

Purvis, L. (s.f.). *Federal Trade Commission*. Recuperado el Abril de 2014, de Follow-On Biologics: Impact of recent legislative and regulatory naming proposals on competition: http://www.ftc.gov/policy/federal-register-notices/public-workshop-follow-biologics-impact-recent-legislative

Rader, R. A. (June de 2013). An analysis of the US biosimilars development pipeline and likely market evolution . *BioProcess International* , 11(6)s.

RAND Science and Technology. (2004). Measuring economic effects of technical barrers to trade on U.S. exportes. Arlington, USA: National Institute of Standards and Technology.

Research and Markets. (09 de 2009). *The Patent Cliff: Strategies and Tactics for Survival*. Recuperado el 17 de Marzo de 2012, de http://www.researchandmarkets.com/reports/1213684/the_patent_cliff_strategies_and_tactics_for

Restrepo Vélez, L. G. (22 de Abril de 2009). *Comisión Séptima del Senado*. Recuperado el 10 de Junio de 2014, de https://www.google.com.co/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=lo%20que%20debemos%20saber%20sobre%20los%20genericos%20luis

Rickwood S, B. S. (2013). *Searching for terra firma in the biosimilars and non-original biologics market. [En línea] IMS Health.* Recuperado el 15 de Junio de 2014, de http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Healthcare/Life%20Sciences%20Solutions/Generics/IMSH_Biosimilars_WP.pdf

Sanchez Serrano, I. (2011). *The world´s health care crisis: From the laboratory bench to the patient´s bedside.* Londres: Elsevier.

Sauwakon, R., & Eshetu, W. (2002). *Effective drug regulation: A multicountry study.* Malta: World Healt Organization.

Schellekens, H. (2012). Seminario de capacitación sobre medicamentos biotecnológicos. *Biosimilars: a regulatory update.* Bogotá, Colombia.

Sellby, D., Larsen, M., Calvano, C., & Jensen, O. (2008). Identification and characterization of N-glycosylated proteins using proteomics. *Methods Mol Biol.* , 484:263-76.

Shacter, E. (2014). The rigurous FDA review process for biosimilars and interchangeables. *Federal Trade Commission's Follow-On Biologics Workshop.* Washington, D.C.

So AD, K. S. (8 de March de 2010). Biologics Boondoggle . *New York Times,* .

Steven Koslowski, J. W. (2011). Developing the Nation's Biosimilar Program. . *The New England Journal of Medicine* , 365;5:385-388.

Superintendencia de Industria y Comercio. (2014). *Propiedad industrial*. Recuperado el 27 de Mayo de 2014, de http://www.sic.gov.co/es/propiedad-industrial

Tamousinas, G. (Diciembre de 2012). *Medicamentos biológicos: intercambiabilidad y biosimilitud*. Recuperado el 16 de Mayo de 2014, de Boletín Farmacológico Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=106&Itemid=62

The International Alliance for Biological Standardization. (2011). Evaluation of Similar Biotherapeutic products: Scientific and Regulatory Challenges. (E. Griffiths, R. Thorpe, M. Wadhwa, & Y. Sohn, Edits.) *Biologicals , 39* (5), 249-358.

Ugalde, A., Homedes, N., & López, R. (2005). *Generic Drug Policies in Latin America.* Washington D.C.: The World Bank.

United States Pharmacopoeia. (31 de Mayo de 2013). *USP Medicines Compendium*. Recuperado el 14 de Junio de 2014, de Monographs: https://mc.usp.org/monographs/all?family=Rituximab&=GO

Velásquez, G. (2000). Globalización y acceso a los medicamentos: perspectivas sobre el acuerdo ADPIC/OMC. En O. M. Segunda edición, *Economía de la Salud y Medicamentos Serie DAP Nº 7.* Suiza.

Velásquez, G., & Seuba, X. (2012). *Repensando la salud global: un tratado internacional sobre innovación y desarrollo de productos farmacéuticos.* Ginebra, Suiza: Centro del Sur.

Vergano, D. (27 de Marzo de 2014). *Scientists Move Closer to Inventing Artificial Life. Published March 27, 2014*. Recuperado el 14 de Abril de 2014, de National Geographic:

http://news.nationalgeographic.com/news/2014/03/140327-functional-designer-chromosome-synthetic-biology/

Vidal, M. (30 de Octubre de 2011). Las multinacionales farmacéuticas coaccionan al Gobierno Colombiano. *El País* .

WHO expert committe on pharceutical preparations. (2006). *WHO technical series report 937, Informe40.* Ginebra, Suiza: World Health Organization.

Woollett, M. M. (March/April de 2011 Landes). World wide experience with biosimilars mAbs. *Bioscience* , 3:2, 209-217.

World Health Assembly. (2014). *Documentation*. Recuperado el 2014 de Junio de 4, de WHA 67: http://apps.who.int/gb/e/e_wha67.html

World Health Organization. (2014). *Biologicals*. Recuperado el 14 de junio de 2014, de Good Manufacturing Practices: http://www.who.int/biologicals/vaccines/good_manufacturing_practice/en/

World Health Organization. (s.f.). *Biotechnology and related topics*. Recuperado el 17 de Marzo de 2012, de http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/biotechnology/en/index.html

World Health Organization. (2008). Challenges in biotherapeutics. *WHO drug information , 22* (1), 3-5.

World Health Organization. (5 de April de 2006). *International Conference of Drug Regulatory Authorities* . Recuperado el 12 de Mayo de 2014, de 12th International Conference of Drug Regulatory Authorities: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/icdra_meet/en/

World Health Organization. (29 de Febrero de 2012). *International Meeting of World Pharmacopoeias*. Recuperado el 5 de Mayo de 2014, de Medicines: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/resources/qas_worldpharmmeeting/en/

World Health Organization. (2011). *The International Pharmacopoeia Fourth Edition*. Recuperado el 10 de febrero de 2014, de http://apps.who.int/phint/en/p/docf/

Yang, J. (30 de October de 2009). *Food and Drug Administration, About FDA: What Are "Biologics" Questions and Answers,*. Recuperado el 15 de Abril de 3 Hastings Sci. & Tech. L. J. 21, de A Pathway to Follow-On Biologics Biologics: http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CBER/ucm133077.htm

Zapata, J. G., Steiner, R., Bernal, S., & Castillo, J. (2012). Pertinencia de incentivar la competencia en el mercado de medicamentos biotecnológicos en Colombia y su impacto sobre las finanzas del sector de la salud. Fedesarrollo. Febrero 17.